

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 662

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Fabius MABILEAU

Né le 17 Avril 1910, à PARIS (Seine)

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Laennec (Dispensaire Léon BOURGEOIS)

**Evaluation quantitative
des gonadotrophines sériques
dans le diagnostic de la gestation
et en particulier
des gestations extra-utérines**

Président : M. COUVELAIRE, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

282

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Fabius MABILEAU

Né le 17 Avril 1910, à PARIS (Seine)

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Laennec (Dispensaire Léon BOURGEOIS)

**Evaluation quantitative
des gonadotrophines sériques
dans le diagnostic de la gestation
et en particulier
des gestations extra-utérines**

Président : M. COUVELAIRE, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DERRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC
 LEREBOUTLET
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAI
 COUVELAIRE
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE

R. UNIV.
 BIBLIOTHEEK
 LEIDEN

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD EL. Pathologie médicale.
 BESANCON (J.). .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BRENTANO.... Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEI Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY	
BERT	Physiologie
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
NEVEU	
LEMAIRE	Parasitologie.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABRO		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR-VAL ..		
LERY-RADOT ..		
SEZARY		

MM

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
MOURE		
QUENU		
VELTER		
ECALLE	} Clinique obstétricale	
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
LEDoux-LEBARD
RUPPE
WEILL-HALLE

Education physique.
Radiologie clinique.
Stomatologie.
Pniciculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A MA FILLE ANNE-FRANÇOISE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Officier de la Légion d'honneur

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
En témoignage de profonde reconnais-
sance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND GREGOIRE

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté

*Qui a bien voulu nous permettre de
travailler dans son service.*

En témoignage de profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HAZARD

Chevalier de la Légion d'honneur
Pharmacien Chef de l'Hôpital Trousseau

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de participer à notre jury de thèse.*

*Nous avons toujours trouvé auprès de
lui une bienveillante compréhension
efficace.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE PRUVOST

Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Hommage de notre très respectueux
attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE BECLERE

Ancien Chef de Clinique Gynécologique à la Faculté de Médecine
Assistant de Gynécologie de M. le Professeur R. GREGOIRE
à la Clinique Chirurgicale de l'Hôpital Saint-Antoine

En témoignage de notre bien vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ELIE FRANÇOIS

Chef de Clinique Adjoint à la Clinique Baudelocque

Avec toute notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HERISSEY

Officier de la Légion d'honneur
Pharmacien Honoraire des Hôpitaux de Paris
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*En souvenir des deux années passées
près de lui à l'Hôpital Saint-Antoine,
années pendant lesquelles il nous prodigua
ses conseils.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN CHEYMOL

Pharmacien Chef de l'Hôpital Bretonneau

*Faible témoignage de notre affectueuse
gratitude, pour les paternelles directives
et l'exemple qu'il nous donne depuis près
de dix ans.*

A NOTRE MAITRE DE STAGE

MONSIEUR A.-F. LOUIS

Chevalier de la Légion d'honneur
Président du Syndicat des Grandes Pharmacies de France
et des Colonies

Avec notre fidèle souvenir.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

Internat en pharmacie

MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUEZY

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE PAGNIEZ

Stages

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND GREGOIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

MONSIEUR LE DOCTEUR BRECHOT

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

A TOUS NOS MAÎTRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE PARIS

INTRODUCTION

En 1927, ASCHHEIM et ZONDEK ont créé un test permettant le diagnostic précoce de la grossesse. Ce test, d'emblée excellent, n'a pas été amélioré quant à sa précision mais heureusement modifié par de nombreux auteurs.

En 1928, L. BROUHA, HINGLAIS, SIMONNET créent les réactions sur le souriceau. En 1931, l'emploi du réactif-lapine est préconisé par FRIEDMANN-BROUHA. En 1933, BRINDEAU, HINGLAIS publient leur méthode de dosage. Actuellement, après de très nombreux travaux, le problème du diagnostic biologique hormonal de la grossesse est résolu. Mais le test « lapine » est pratiqué selon des modalités fort diverses par injection de quantités d'urine ou de sérum très variables.

Aussi peut-on souhaiter la normalisation de ce test, afin de rendre comparables les résultats d'un laboratoire à une autre et comparables deux observations d'un même laboratoire.

Seul l'emploi du sérum permet avec le maximum de certitude la comparaison des résultats.

Ceci est admis par les auteurs pour le dosage des gonadotrophines (BRINDEAU, HINGLAIS et SIMONNET),

encore que l'on ait proposé des techniques de dosage à partir de l'urine (N. FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN; CHOSSON et DONNET). Pourquoi ne pas admettre l'emploi du sérum pour le diagnostic et pourquoi garder un test de diagnostic variable, d'un opérateur à l'autre, sans avoir les avantages d'une telle variation, à savoir la possibilité d'une interprétation en rapport avec les quantités injectées ? Quantités qui souvent même ne sont pas mentionnées dans les protocoles d'analyses.

Nombreux sont les auteurs qui désirent et recherchent un dosage approché. « Nous estimons que, même dans le cas de diagnostic simple de grossesse, il y a lieu d'effectuer un dosage approximatif ou tout au moins de fixer l'ordre de grandeur de l'élimination... hormonale », dit SIMONNET aux Journées médicales de Paris en 1937 [1].

Les remarquables travaux de BRINDEAU et HINGLAIS seront nos bases non discutées de travail et nous sommes parfaitement d'accord avec ces auteurs lorsqu'ils disent de leur sérotitrage :

« Nous ne voyons à la méthode qu'un seul inconvénient, sur lequel il nous est un devoir d'insister.

« Elle est d'une application délicate par le matériel animal et la compétence technique qu'elle exige. Or elle ne souffre aucune imperfection.

« Il ne faut pas y recourir si elle ne doit pas être exécutée avec toutes les garanties nécessaires » [2].

De nombreux auteurs ont précisé les rapports entre l'activité choriale et le taux des hormones

gonadotrophes, ils ont fixé les limites des « zones d'activité » correspondant aux différentes périodes de la gravidité et à ses états pathologiques.

Une ou plusieurs réactions, chiffrées en fonction de la quantité de sérum injecté, permettent-elles de situer le taux des hormones gonadotrophes dans une zone, telle que la connaissance de la vitalité choriale autorise des déductions diagnostiques voire même thérapeutiques ? Ceci sous la réserve que chaque fois que cela sera indispensable, on aura recours au dosage précis, en particulier au seuil des états pathologiques.

Lorsque le clinicien suspecte une urémie anormale, il ne confie pas le sérum au biologiste pour se contenter d'une réponse de cette nature : « Urémie au-dessus ou au-dessous de la normale ». Mais il se contenterait en première approximation, et dans de nombreux cas de celle-ci : Urémie de 0 gr. 20 à 0 gr. 30, de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 ou bien supérieure à 0 gr. 50 et inférieure à 1 gramme, etc...

Après quelques courts chapitres sur l'historique de la réaction basale, sur la description de ses modalités et des techniques de dosage qui en dérivent, sur l'identité des gonadotrophines, nous décrirons la technique du test Aschheim-Zondek, modification Friedmann-Brouha, nous développerons la notion d'unité et donnerons la définition de l'unité Brindeau-Hinglais.

Nous verrons ensuite la valeur de la réaction chiffrée ou évaluation quantitative des gonadotrophines

dans le diagnostic des grossesses extra-utérines, en nous basant sur douze cas, parmi environ deux cents examens pratiqués par nous-même depuis deux ans tant dans le laboratoire de la Clinique Baudelocque, pour le service de notre Maître le Professeur COUVELAIRE, que pour la consultation de gynécologie de Saint-Antoine, de notre maître le Professeur R. GRÉGOIRE, ces examens faits à la demande du docteur Claude BECLÈRE.

Nous remercions bien vivement le professeur COUVELAIRE qui nous a accueilli dans son laboratoire et a accepté la présidence de notre jury de thèse. Nous sommes également très heureux de pouvoir remercier ici M. le Professeur Raymond GRÉGOIRE, qui a bien voulu nous permettre de travailler dans son service et de pratiquer des dosages hormonaux dans une série de cas difficiles de diagnostic de gestation ectopique.

Nous devons une très grande reconnaissance au docteur Claude BECLÈRE ; il nous a permis de mettre en route ce travail, il y a deux ans et n'a pas cessé de nous aider de ses encouragements et de ses précieux conseils.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE DU TEST BIOLOGIQUE DE BASE

Le diagnostic biologique hormonal de la grossesse est né en 1927. ASCHHEIM et ZONDEK reconnurent à l'urine de femme enceinte la propriété de déterminer sur l'ovaire de la souris impubère une gonadostimulation analogue à celle obtenue par l'injection d'extraits hypophysaires ou de greffes du lobe antérieur de cette glande.

Nous signalerons les travaux antérieurs d'ABDERHALDEN (1910) qui mit en évidence dans le sang des parturientes des protéases placentaires spécifiques. Devant l'évidence des actions diastasiques synergiques d'action hormonale, au niveau de l'utérus, cette étude a un intérêt théorique très grand.

Il y a près de douze ans. ASCHHEIM signalait au congrès de la Société Allemande de Gynécologie et d'Obstétrique [4] « la présence de deux hormones dans les urines de femmes enceintes » (les hormones œstrale et gonadotrope). « On appelle substances gonadotropes, dit ASCHHEIM (1937 [4] des substances qui peuvent porter à maturation les gonades d'animaux infantiles et stimuler la production des hormones de ces gonades ».

« Déjà, en 1905, HEAPE avait pressenti que la maturation des gonades était due à une substance indépendante des gonades et l'avait appelée générative ferment.

« LONG et EVANS avaient trouvé que chez les jeunes rats, des injections intrapéritonales d'extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, poursuivies pendant des semaines ou des mois, amenaient la formation de corps jaune ».

« A l'encontre des résultats obtenus par LONG et EVANS avec des doses massives d'extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, ZONDEK et ASCHHEIM et indépendamment Philipp SMITH et ENGLE trouvent que par l'implantation de petits morceaux de tissu de lobe antérieur, on amenait le rut vaginal des souris et rats impubères après 60 heures et que à l'autopsie les ovaires contenaient de gros follicules et des corps jaunes avec ou sans œuf inclus.

Particulièrement, dans les expériences de ZONDEK et ASCHHEIM, on trouvait aussi des follicules hémorragiques ». Ils donnèrent alors « comme critérium pour la détermination des substances gonadotropes hypophysaires « trois réactions ovariennes » qu'ils obtenaient 96 heures après l'injection de la substance ».

Réaction I : Formation de gros follicules, avec accompagnement de l'œstrus.

Réaction II : Follicules hémorragiques.

Réaction III : Formation de corps jaune.

Sachant par des recherches de COMTE, LAUNOIS et MULON, ainsi que d'EIDHEIM et STUMME « que le lobe antérieur de l'hypophyse, chez les femmes enceintes est augmenté et contient des cellules spéciales appelées cellules de grossesse » et admettant que « cette hyperplasie était en rapport avec une augmentation de la fonction hypophysaire, ASCHHEIM s'est demandé si on ne pouvait trouver les substances gonadotropes dans le sang et les tissus des femmes enceintes ». Il trouve des substances ayant une action gonadotrope dans le placenta, dans la décidua, dans les membranes, dans le liquide amniotique, dans les ovaires et dans le sang.

Mais deux ou trois jours après l'accouchement, il ne les trouve plus dans le sang, trouve et étudie leur élimination dans l'urine du post-partum et recherche leur élimination dans l'urine de la femme enceinte. Il trouve alors que l'hormone gonadotrope était présente « cinq jours après l'arrêt des règles et la constance de la présence de cette hormone dans les urines pendant toute la grossesse l'amène à l'utiliser pour le diagnostic biologique de la grossesse ».

TECHNIQUE ORIGINALE DE LA MÉTHODE

« L'urine à examiner doit être prélevée le matin au réveil, le cathétérisme n'est pas nécessaire [4]. Les animaux d'expérience doivent peser de six à huit grammes et être âgés de trois à quatre semaines. Pour chaque cas, il faut employer cinq animaux.

La dose totale varie de 2 cm³, 4 à 3 cm³, faite en six injections de 0 cm³, 4 à 0 cm³ 5 par voie sous-cutanée, en 48 heures. Les frottis vaginaux des animaux sont faits à partir du troisième jour et après 96 heures les animaux sont autopsiés. Les ovaires seront examinés macroscopiquement ou mieux avec une loupe. La présence de follicules hémorragiques et de corps jaunes est considérée comme étant le signe de la grossesse. »

Nous tenons à dire qu'il est bien indiqué qu'un examen à la loupe est la meilleure manière d'opérer et suffit, en effet, comme nous le faisait remarquer personnellement M. ASCHHEIM ; pendant longtemps on a cru en France qu'il était nécessaire ou souvent utile de faire un examen histologique. *Ceci provenait d'une erreur de traduction du mot « loupe ».*

REACTIONS DERIVEES

Toute une série de tests dérivent des travaux d'ASCHHEIM. Nous allons les énumérer, voir les applications possibles de dosage que donne chacune d'elles et nous insisterons un peu sur la dernière-née, celle que l'on pratique sur le *Xenopus*.

DANS UN PREMIER GROUPE, le réactif *animal femelle* est employé.

La rate. — ASCHHEIM et ZONDEK ont substitué, à la souris femelle impubère, la rate, d'élevage plus facile et résistant mieux aux injections. BOURG également.

Le cobaye femelle, comme l'a vérifié JARES, donne des résultats négatifs, cet animal ayant un mécanisme d'ovulation différent de celui de la lapine.

La lapine a été introduite par FRIEDMANN et Adèle BROUHA en mai 1931. Cette méthode Aschheim modifiée est actuellement très employée pour le diagnostic de la grossesse et quasi unanimement pour le dosage des gonadotrophines. Nous l'étudierons en détail dans le chapitre suivant.

La chatte a été étudiée par GUSTAVSON et VAN DYCKE [5].

Le hérisson par HERLANT [5]. Mais ces deux méthodes ne donnent que des résultats inconstants et sans application pratique.

Le crapaud femelle, Xénopus.

SIMONNET, en 1937, aux Journées médicales, signale l'emploi du *Xénopus Loevis* [1].

Edward ELKAN a fait un exposé récent (février 1939) sur son utilisation [6].

Le zoologue L. T. HOGGEN a publié, en 1930, une étude annonçant qu'il avait réussi à découvrir la relation gonadotrophique entre le pituitaire et l'ovaire chez le crapaud sud-africain à griffes (*Xénopus Loevis*, Daudin).

SHAPIRO et ZWARENSTEIN vérifient la sensibilité du *Xénopus* aux injections d'urine de grossesse. Mais il n'a été possible d'établir un « test routinier de grossesse » qu'après que BELLERBY eut établi « une méthode pour garder cette bête dans le laboratoire ». En 1938, E. ELKAN a fait 360 épreuves sur 2.291 crapauds et « n'a jamais entendu aucune plainte des médecins qui lui ont confié les examens ».

Le *Xénopus Loevis* est un crapaud appartenant au genre aglosse. Il habite les régions tropicales de l'Afrique. Les femelles servent seules pour le test. Elles mesurent de 5 à 10 cm de longueur et ont des habitudes complètement aquatiques. Elles n'ovulent jamais sans la présence du mâle. Elles reçoivent une nourriture animale et sont conservées dans des bacs dont la température est d'environ 20° et de préférence 25 degrés.

Contrairement aux affirmations de SHAPIRO et ZWARENSTEIN, pour E. ELKAN, les animaux peuvent resservir pour les tests ultérieurs.

Technique du test Xénopus. — La stimulation hormonale a deux actions : « Les œufs mûris se détachent d'abord des ovaires et pénètrent dans les oviductes (ovulation). Les œufs descendent ensuite par le cloaque (oviposition) ». Pour constater le résultat positif d'un test de grossesse il suffit de vérifier si l'oviposition a lieu ou non. Il n'est pas nécessaire de tuer les bêtes. Si l'épreuve est négative, on accorde au Xénopus au moins une semaine de repos ; au cas où elle serait positive, on lui donne un mois de repos ou même davantage.

ELKAN rejette les urines de densité inférieure à 1.015 comme trop diluées.

Deux méthodes peuvent être employées :

Soit l'injection de 2 cm³ d'urine dans les sacs lymphatiques de plusieurs crapauds ;

soit, et c'est la technique employée en France, l'injection du 1 cm³ d'un extrait de l'urine, selon le procédé de ZONDEK. Cet extrait (1 cm³) correspond à 10 cm³ d'urine.

On évite que les crapauds mangent leur propre frai en les plaçant sur une plate-forme perforée.

Le résultat le plus rapide constaté par ELKAN est une ovulation après « quatre heures et cinquante minutes ». Le temps habituel est de six à huit heures.

ELKAN dit qu'il est rare que la réaction ne soit pas positive après dix jours de retard des règles.

« Dans des limites très larges, le nombre des œufs pondus serait en rapport avec les quantités hormonales injectées. Malheureusement, ajoute ELKAN, l'effet du même extrait sur une série de six grenouilles n'est jamais uniforme. »

ELKAN conclut : « L'exactitude ne paraît pas différer de celle de la technique ASCHHEIM-ZONDEK ou FRIEDEMANN » et permet un diagnostic de la grossesse « dans un délai plus court que n'importe quelle autre épreuve biologique »...

Nous ne croyons pas que des animaux d'acclimation si récente, donc non stabilisés, puissent avoir des réactions assez constantes pour permettre des évaluations hormonales quantitatives. Nous espérons pouvoir ultérieurement en faire la preuve expérimentale.

DANS UN SECOND GROUPE, le réactif animal *mâle* est employé.

La réaction utilisée est l'action secondaire provoquée sur les voies génitales (glandes accessoires et glandes de Cowper) du souriceau impubère.

L. BROUHA, H. HINGLAIS et SIMONNET la préconisent [38].

Les vésicules séminales sont augmentées de poids par injection d'urine de femme enceinte.

Le développement biométrique des organes est

apprécié pondéralement par comparaison avec celui d'animaux non traités.

En octobre 1931, H. et M. HINGLAIS et BROUHA donnent une méthode précise de dosage et définissent l'unité souris mâle :

« La plus petite dose d'hormone qui, injectée en dix fractions quotidiennes à des souris mâles impubères, de trois semaines, développe les vésicules séminales jusqu'au poids de dix milligrammes ».

Les auteurs ont encore précisé leur définition ultérieurement : « L'unité est la plus petite dose qui, injectée en dix fractions quotidiennes à des souris de trois semaines, fait atteindre la valeur 1 au rapport suivant :

$$\frac{\text{Poids des vésicules séminales en milligrammes}}{\text{Poids de l'animal en grammes}}$$

Cobaye mâle. — Mme FONCIN [5] a étudié l'emploi du cobaye mâle en cryptorchidie expérimentale, qui réagit comme le rat mais n'est pas d'utilisation pratique à cause de la nécessité de rendre l'animal cryptorchide.

Nous mentionnons à part la réaction de L. BINET, J. VERNE et Mlle F. LUXEMBOURG [19] basée sur la propriété de l'urine de femme enceinte de faire dilater les mélanocytes des écailles de cyprin (*Carassius Vulgaris*, NILSS). « Le poisson est mis sur un fond blanc pendant quelques heures pour faire contracter les mélanocytes ; on isole des écailles et on les place

dans un verre de montre en présence d'un extrait de l'urine ; au bout de quelques minutes une réaction positive se traduit par un étalement de la surface pigmentaire visible au microscope, atteignant dix fois la valeur primitive.

Nous citerons simplement la réaction de KONSULOV, sur les mélanophores de la grenouille [29].

Ainsi que le développement de l'ovopositeur de la Bouvière (*Rodeus amarus*) [1].

Nous n'envisagerons pas les techniques basées sur la mise en évidence de l'hormone œstrogène, celle-ci ne pouvant donner lieu à un test assez précoce, en médecine humaine.

LES HORMONES GONADOTROPHIQUES LEUR IDENTITE

En 1930-1931, pour ASCHHEIM-ZONDEK [18], L. BROUHA [11] :

La substance caractéristique de la grossesse présente dans l'urine de femme gravide (Prola-gravidine) est identique à l'hormone gonadotrope préhypophysaire. A tel point que dans la littérature germanique la réaction de ZONDEK et ASCHHEIM est appelée : « Hypophyservorderlappen hormonreaktion ».

ENGEL [12], ORBAR et WATRIN [13], BOURG [14], KRAUSS [15], émirent des doutes sur leur identité.

PHILIPP [16] considère le prolan comme d'origine purement trophoblastique.

EVANS [17] et ses collaborateurs croient démontrer que le prolan diffère de l'hormone gonadotrope préhypophysaire dès 1932.

Joseph A. SCHOKAERT [10], de la Columbia University (N. Y.) démontre que la croissance du testicule impubère du coq et du canard est extrêmement sensible à l'hormone gonadotrope préhypophysaire et conclut dans son compte rendu à la Société de Biologie : « Des expériences comparatives chez le rat et surtout chez le coq et le canard impubères, ont

montré que l'hormone gonadotrope préhypophysaire et la substance active de l'urine de femme gravide ne peuvent plus être considérées comme identiques et ne doivent plus dorénavant être désignées par un nom impliquant leur identité ».

La plupart des auteurs (MAX ARON, COLLIP) considèrent aujourd'hui comme démontrée l'origine placentaire de ou des hormones gonadotrophiques.

BERBLINGER avait, dès 1914, fait apparaître sur la lapine vierge, une modification hypophysaire du type gravidique en lui injectant des extraits placentaires.

RUSCA, VILARDELL ont isolé du placenta une hormone comparable au prolan, qui, injectée au cobaye, fait apparaître des cellules gestatives au niveau de l'anté-hypophyse, provoque l'hypertrophie des vésicules séminales chez la souris mâle et l'apparition de follicules hémorragiques sur l'ovaire de la femelle.

FEVOLD et HISAW, sans nier cette différence, ont dit qu'il s'agirait de substances très voisines, sinon identiques, bien que secrétées par des organes différents [7].

Mais l'action biologique est-elle sous la dépendance d'une ou plusieurs hormones ?

ASCHHEIM et ZONDEK ont décrit, et on admettait classiquement, deux prolans :

Prolan A, ou hormone de maturation folliculaire.

Prolan B, ou hormone de lutéinisation.

BRINDEAU et HINGLAIS ont pu isoler à partir d'extraits urinaires, non seulement les prolans A et B,

mais encore une troisième hormone distincte de « prélutéinisation » sensibilisant le follicule mûr à l'action du prolan B.

COLLIP adopte une attitude prudente et parle d' « Anterior pituitary like substance ». Substance d'action analogue à celle du lobe antérieur d'hypophyse.

Si le placenta paraît, durant la grossesse, pouvoir être considéré comme la glande sécrétrice de « gravidine », celle-ci ne peut apparaître dans le sang et les urines que si le tissu chorio-épithélial vivant est en contact avec la circulation maternelle (Von lebeden mütterlich blutverbundenen chorionpithal, CLAUBERG).

La réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK est liée à ce contact biologique ; elle reste positive aussi longtemps qu'il dure (ASCHHEIM, BLAND, FIRST, RODER et ACCART).

Hypothèse de MORICARD [20] : Proliférine, Mito-sine, Gonadotrophine. « A l'unité chimique des folliculines et des lutéines, caractérisées par leurs propriétés physiologiques, leurs propriétés chimiques, leurs constantes physiques, à la réserve des conclusions de MARRIAN, de BUTENANDT, de GIRARD, de RUZICKA, on peut opposer sans crainte le polymorphisme fonctionnel des multiples hormones antéhypophysaires. Ce polymorphisme, cette multiplicité des hormones antéhypophysaires n'est que la traduction de conclusions trop précoces et quelquefois erronées. »

Ce corps isolé chimiquement est une « folliculine » qu'on retrouve dans tous les tissus à prolifération

active : dans le follicule ovarien en voie de mitose (mitosine), dans tous les tissus jeunes (proliférine). De lui dérivent toutes les « hormones » agissant sur le développement organique, en particulier les hormones antéhypophysaires : « Nous ne rejetons pas la notion d'hormones antéhypophysaires multiples dérivées d'une molécule chimique commune, mais nous rejetons la multiplicité de ces hormones insuffisamment définies et qui ne trouvent pas dans un phénomène physiologique précis la preuve nécessaire de leur existence fonctionnelle.

La folliculine, la mitosine ne sont peut-être élaborées et éliminées par des éléments cellulaires sans spécificité endocrinienne, mais en voie de prolifération très active, en particulier par des cellules embryonnaires ou par des cellules cancéreuses ».

Nous employons, au cours de ce travail, le terme de gonadotrophine qui « vient d'être récemment proposé à la suite d'un accord intervenu à une conférence de standardisation hormonale [8], tenue à Genève, en août 1938 [9].

Pour MORICARD : « Aux termes de Prolans (ZONDEK), de Gonadostimuline (ARON), de Mitosine (MORICARD) et d'Hormones gonadotropes, on peut préférer le terme de gonadotrophines.

En l'état actuel de la purification de cette hormone, il est impossible de savoir s'il existe une gonadotrophine de maturation folliculaire et une gonadotrophine de luteïnisation.

Comme il est actuellement démontré que, suivant leur origine antéhypophysaire, urinaire ou sérique, les extraits gonadotrophiques ont des activités voisines, mais cependant différentes, on s'est mis d'accord pour qu'on associe au terme de gonadotrophine l'origine de l'extrait ».

Par ailleurs, ASCHHEIM, L. PORTES et M. MAYER ont fait récemment (mars 1939) un exposé magistral de la question [22] qu'ils concluent ainsi : « Il est certain que les conceptions actuelles sont appelées à être révisées ; mais on peut admettre, semble-t-il, jusqu'à plus ample informé, le dualisme des hormones gonadotropes... »

DEUXIÈME PARTIE

TECHNIQUE DE LA REACTION ASCHEIM-ZONDEK MODIFICATION FRIEDMANN-BROUHA

CHOIX DE L'ANIMAL.

On ne doit utiliser que des lapines adultes, ayant au moins trois mois. Toutefois, les possibilités réactionnelles plus faibles et la fragilité relative des jeunes lapines invitent à l'emploi d'animaux plus âgés, surtout en hiver.

Ce qui importe, c'est surtout l'état de développement du tractus génital, développement qui sera apprécié au moment de la laparotomie exploratrice.

On prendra donc des lapines de 1.800 g. à 2 kg. Seul l'usage de lapines de « deux kg. environ » permet l'expression du résultat en « unité lapine Brindeau-Hinglais ».

J. JALLEY rapporte dans sa thèse [21] une belle réaction avec une lapine de 3 kg. Il ajoute : « Il est certain cependant que de vieilles lapines aux ovaires scléro-kystiques risquent de donner une réaction mal définie; ces lapines sont reconnaissables au développement exagéré de leurs ongles...

SÉPARATION DES ANIMAUX.

La lapine n'a pas d'ovulation spontanée (Travaux de BARRY, de BISCHOFF, COTTE, REGAUD et DUBREUIL), c'est presque toujours le coït qui la produit. On doit donc employer des *lapines séparées* depuis au moins trois ou quatre semaines, d'avec les mâles mais aussi d'avec les autres lapines. Cette séparation évite de trouver à la laparotomie exploratrice : soit une lapine pleine (la lapine porte 30 jours); soit des follicules hémorragiques.

En effet, FRIEDMANN, HAMOND et MARSHALL ont signalé des ovulations provoquées chez des lapines réunies dans une même cage.

JALLEY signale que les lapines qui ont mis bas récemment et qui allaitent ne sont pas aptes à la réaction.

Par contre, pour SIEGMUND, le post-partum, à condition que les lapines n'allaitent pas, constitue une période particulièrement favorable à l'apparition des follicules hémorragiques sous l'influence de l'excitation hormonale.

NÉCESSITÉ DE LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE

On doit systématiquement faire une laparotomie exploratrice. Si l'élevage n'est pas fait au laboratoire la nécessité est évidente.

Mais, même dans le cas contraire, il faut toujours faire une laparotomie exploratrice.

En effet,

— On peut avoir à faire à un hermaphrodite, cas très rare, que nous avons rencontré une fois et que nous avons soumis au professeur BERTHELON, de l'Ecole vétérinaire d'Alfort. Cet animal présentait une vulve normale et des testicules.

— On peut parfois constater l'absence congénitale des ovaires, ou leur état de développppement notablement insuffisant (plusieurs cas sur 200).

— La présence de corps jaunes récents, et surtout de follicules hémorragiques doit faire éliminer l'animal.

— Enfin seule la laparotomie exploratrice permet une lecture facile des modifications du tractus génital et permet surtout une réponse nette dans les réactions limites, seules parfois difficiles.

Laparotomie exploratrice et de lecture

CONTENTION

L'animal est attaché sur une gouttière de contention, sur un appareil de Latapie ou sur un simple plateau percé de trous à la périphérie. A l'aide de quatre ficelles, on fait deux demi-clefs sur chaque membre, en ayant soin de faire la prise assez haut.

DE MAULDE [23], a fait construire une table pliante qu'il décrit dans sa thèse : « Il s'agit d'un plateau solide mesurant 30 cm. sur 60 cm., un support à encoches permet de lui donner l'inclinaison voulue ».

Dans le haut et le bas de ce plateau et parallèlement à chacun des côtés de la longueur, c'est-à-dire à l'endroit où doivent se trouver les pattes de l'animal en place, ont été percés trois trous, dans l'un d'eux correspondant selon la taille de l'animal à l'articulation de la patte, passe une bande circulaire en caoutchouc (découpée dans une chambre à air d'automobile), chacune de ces quatre bandelettes maintient solidement contre le plateau la patte correspondante et va se fixer en arrière du plateau à un solide crochet métallique; un tel système facile à réaliser maintient parfaitement l'animal.

ANESTHÉSIE

Notre Maître GAUTRELET [24] cite au début de ses « Eléments de technique physiologique » cette phrase de Montaigne : « Toute science est domma-geable à celui qui n'a la science de la bonté ». Essais. 25.

Telle pensée conduit à la nécessité de l'anesthésie.

A. — ANESTHÉSIE GÉNÉRALE.

On peut employer :

1° *L'éther*, comme le conseille le professeur SIMONNET [1]. On emploie à Alfort un masque pour lapin qui tient en place sur le museau, retenu qu'il est par deux chaînettes métalliques, à la planche de contention. Sinon il faut un aide.

2° Le *Numal*, en injection intraveineuse d'environ 0 cm³ 5 par kg. d'animal.

3° Le *Somnifène* a aussi été proposé à la dose de 0 cm³ 5 par kg. intraveineux.

4° Le *Chloralose*, a été introduit en physiologie par HENRIOT et Ch. RICHET, ce dernier a déterminé la dose à employer pour obtenir la narcose : dix à douze centigrammes par kilog. d'animal. La solution pour injection endoveineuse se fait à chaud, la solubilité augmentant avec la température : 0 gr. 44 à 15°, 0 gr. 87 à 35° pour 100 cm³.

5° *L'Uréthane* ou carbamate d'éthyle peut être employé en injection intrapéritonéale ou endovei-neuse à la dose de 1 gramme par kg. d'animal.

Il est très soluble dans l'eau même à froid. Il est éliminé sous forme d'urée.

6° Le *mélange chloral-morphine*. L.-V. MARTÍNEZ-PRÍETO [25] conseille l'injection intrapéritonéale du mélange : Hydrate de chloral, 10 grammes; Chlorhydrate de morphine, 5 centigrammes; Eau distillée, 100 cm³.

La stérilisation de la solution est inutile en raison du pouvoir antiseptique du chloral; la dose utile est de 2 cm³ par kilog d'animal.

B. — ANESTHÉSIE LOCALE.

GERNEZ emploie l'anesthésie locale à la scurocaïne en solution à 0,5 pour 100.

Nous-même employons de préférence à toute autre l'anesthésie locale.

Il semble que l'anesthésie générale fragilise les animaux vis à vis du sérum injecté.

L'injection traçante de quelques centimètres cubes d'une solution de novocaïne à un ou deux pour cent suffit. Il faut attendre quelques minutes avant d'inciser.

Matériel nécessaire pour la laparotomie du lapin

Un appareil de contention (appareil de Latapie par exemple);

Un bistouri ou un scapel;

Deux pincés de Péant ou de Chaput;

Une pince à disséquer sans griffes;

Une aiguille à pédale de Réverdin ou une aiguille de Hagedorn fine ;

Une paire de ciseaux ronds;

Du crin ou du catgut;

Une seringue de 5 cm³ avec une aiguille à injection hypodermique;

Une solution ou des ampoules de novocaïne à un pour cent;

Un champ fendu;

Un flacon d'alcool iodé;

Un flacon d'alcool à 90°;

Une boîte de compresses.

Technique de la laparotomie médiane

L'animal étant attaché sur le dos, on rase avec soin ou mieux on épile la région moyenne de l'abdo-

men, sans descendre au-dessous des mamelles les plus postérieures.

On badigeonne à l'alcool ou mieux à la teinture d'iode, on pratique l'anesthésie locale.

A travers un champ fendu, on incise la peau sur une longueur de cinq centimètres environ au niveau de la ligne blanche que l'on repère par transparence.

On incise ensuite le plan muscle-péritoine en suivant la ligne blanche fort peu vascularisée. Les anses intestinales fuient sous le bistouri, on peut cependant si on les craint, faire l'incision sur une sonde cannelée. On place sur chaque lèvre, en prenant les deux plans, une pince de Péan. On agrandit au besoin aux ciseaux l'incision.

A ce moment, *on incline fortement l'appareil de contention* que ce soit en faisant pivoter sur son axe la table d'opération ou en plaçant sous celui-ci un étais d'une quelconque nature. (Cette manœuvre a pour but, par analogie avec ce qui se passe dans la position dite de Trendelenbourg, de faire refluer vers le thorax la masse des viscères).

On voit parfois d'emblée les ovaires, le plus souvent on les recherche connaissant leur position sous-rénale et en ayant la corne utérine et sa trompe comme guide.

Une lampe de poche, ou un miroir frontal de Clarke, peut être d'un grand secours dans les cas où la masse intestinale ne se laisse pas facilement déprimer. Nous préférons voir l'ovaire in situ et ne pas avoir à l'attirer avec une pince, en effet cet

organe est fragile et il semble qu'une traction de cette nature soit vivement ressentie par l'animal.

La vessie gêne parfois mais peut toujours par simple pression être ramenée à un état de vacuité plus commode.

Après avoir constaté la présence et l'état des ovaires, l'état des cornes utérines, on referme la paroi.

Si l'on doit ouvrir à nouveau (vg après laparotomie exploratrice), pour ne pas avoir à refaire une seconde incision, on suture en un seul plan au crin en faisant un surjet.

Si au contraire on récupère l'animal après un test de Friedmann pour un tout autre examen de laboratoire; ou pour la reproduction, on fait deux surjets en deux plans au catgut.

La suture est badigeonnée avec une solution de celloïdine ou de collodion.

On peut protéger la plaie avec une pommade vaccin antipyogène, ou comme le fait RIEUNAU répandre sur la région de l'acide borique en poudre.

DE MAULDE [23] rapporte la technique de RIEUNAU [39] qui présente deux points importants.

1° Eviter de faire une anesthésie. L'anesthésie à l'éther est mal supportée par l'animal qui meurt souvent de broncho-pneumonie post-opératoire (?), cette anesthésie exige un aide, enfin l'animal s'étouffe, se débat et pousse.

L'animal souffre moins de l'opération que de l'anesthésie et garde un calme parfait sans aucune réaction, si on s'astreint à quelques précautions :

emploi d'instruments parfaitement tranchants ; rapidité opératoire en ce qui concerne l'incision et la suture ; soin apporté à ne pas écraser les plans musculaires et les lèvres de l'incision et à saisir avec beaucoup de douceur le pédicule ovarien.

2° Enfin, la technique de RIEUNAU est caractérisée par le siège de l'incision, qui est « abdominale latérale et qui amène directement sur l'ovaire et son pédicule ».

D'une longueur de trois centimètres, elle portera sur le milieu d'une ligne unissant la dernière côte à la crête iliaque, ligne menée à deux centimètres en dehors de la ligne mamelonnaire.

Examen des ovaires par incision latérale

Certains auteurs trouvent que la laparotomie médiane est une opération « traumatisante, importante, qui comporte des risques d'infection... surtout tardifs par souillure inévitable au niveau de l'incision suturée » et ont préconisé la pratique d'une incision latérale gauche, dont JALLEY donne la technique suivante [21] :

La lapine est allongée sur le côté droit contre la planche à contention, attachée par les pattes de devant et de derrière, parfaitement immobilisée, de sorte qu'un aide n'est pas indispensable pour tenir l'animal. Un coussin de toile cirée est glissé entre la planche et l'abdomen pour faire saillir le flanc gauche.

Nous prenons comme repère la crête iliaque gauche que l'on palpe facilement sous la peau.

L'incision se fera à deux travers de doigts en avant et au-dessous de la crête iliaque, horizontalement sur quatre centimètres de long.

Nous épilons et badigeonnons de teinture d'iode la région du flanc gauche qui sera incisée.

A travers un champ fendu nous incisons au bistouri: d'abord la peau qui est réclinée, ensuite la paroi musculaire jusqu'au feuillet péritonéal qui est incisé à son tour. Nous écartons les lèvres de l'incision à l'aide de pinces, les anses intestinales apparaissent. Pour extérioriser l'ovaire avec son pédicule, on insinue l'extrémité de l'index par cette ouverture, en le dirigeant vers le dos de l'animal, entre la paroi abdominale et les anses grêles.

On ramène facilement l'ovaire et son pédicule très mobile qui se prolonge en arrière par la trompe et la corne utérine correspondantes.

Parfois on est obligé en s'aidant de pinces de sortir quelques anses intestinales et l'ovaire se trouve attiré avec elles.

Néanmoins, cette opération reste toujours facile, l'ovaire extériorisé au niveau de l'ouverture peut y être examiné. Après s'être assuré qu'il ne contient pas de follicules hémorragiques, il est remis en place. On ferme alors en suturant les muscles avec deux catguts, la peau avec deux catguts également qui offrent l'avantage de se résorber, alors que l'emploi de crins obligerait à les enlever ultérieurement.

-

L'opération terminée, la lapine pourra recevoir l'injection.

Nous avons toujours (environ 500 fois) pratiqué la laparotomie médiane que nous préférons. En effet, il est indispensable de voir les deux ovaires, pour permettre la lecture exacte des réactions limites, d'où nécessité de deux incisions latérales. De plus, le traumatisme est minime, et le badigeonnage de la suture avec une solution de collodion évite l'infection.

L'utilisation de crins, lorsqu'on doit rouvrir l'animal, est très commode.

Matériel à utiliser

A) *L'urine*. — Nous n'employons pas souvent l'urine, nous tenons cependant à indiquer la manière de la recueillir, de la rendre moins toxique; d'autant plus que N. FIESSINGER, R. OLIVIER et M. HERBAIN [26] indiquent dans leur « Diagnostic Biologique » ce que les auteurs appellent un dosage approché des hormones gonadotropes, sur lequel nous reviendrons.

MM. CHOSSON et V. DONNET ont fait de nombreuses évaluations quantitatives avec l'urine.

On emploie l'urine du matin, de préférence à l'urine des 24 heures.

M. Th. LORIN recommande « aux femmes de manger légèrement, de boire peu la veille au soir, de prendre la précaution d'uriner vers 2 heures du matin ».

Cet auteur demande aussi que l'urine soit recueillie par cathétérisme vésical. Cette méthode n'est par nécessaire (ASCHHEIM) si l'on n'a pas de raison de suspecter la bonne foi du sujet (SIMONNET), elle est même parfois contre-indiquée (polyurie nerveuse).

L'urine recueillie après toilette vulvaire soignée suffit, sans toutefois conserver le premier jet. L'urine

du matin prélevée dans ces conditions est plus concentrée. On peut vérifier la densité (ELKAN) et le taux d'urée qui doit être au moins de 11 grammes par litre pour une personne à un régime normal; sans attacher une grande valeur à ces « vérifications ».

On interrogera soigneusement la malade pour s'assurer qu'elle n'a pas absorbé récemment des médicaments susceptibles d'introduire de caues d'erreur [21].

Quantité d'urine à prélever. — La quantité d'urine à recueillir doit être au moins de 50 cm³, de préférence 100 ou 150 cm³ pour parer à toute éventualité.

Conservation. — On la conserve à la glacière, en prenant la précaution de l'injecter à la température du laboratoire ou mieux à 37°.

Le séjour à la glacière ne détruirait pas les propriétés hormonales (GERNEZ). Il faut cependant l'utiliser le plus rapidement possible.

FRIEDMANN, ASCHHEIM ont recommandé l'addition, pour conservation, de tricrésol à la dose de une goutte pour 25 cm³.

Urines toxiques. — Certaines urines sont toxiques. Si l'examen histo-bactériologique montre la présence de sang, pus, colibacilles, urate de soude, il est nécessaire de pratiquer le lavage de l'urine à l'éther, comme l'ont recommandé : ASCHHEIM et ZONDEK (M. Th. LORIN) [28].

PRIETO, pour ce faire, mélange « l'urine avec l'éther, dans un cholestérinomètre de Grigaut, à

raison de 5 à 10 cm³ d'éther pour 20 cm³ d'urine; il agite ; puis soutire l'urine, qui est décantée dans un récipient plat (boîte de Pétri par exemple), ou l'éther dissous s'évapore très vite, à la température de 37° ».

On peut aussi filtrer sur bougies de porcelaine, sur papier.

Pour diminuer la toxicité de l'urine on peut ajouter à celle-ci 3 à 5 % de glucose (ZONDEK) ou la traiter par l'acide sulfosalicylique (SIMONNET).

B) *Le sérum sanguin ou plasma.* — Le prélèvement peut être effectué à toute heure de la journée. Le prélèvement est fait par ponction veineuse au pli du coude, soit à l'aiguille à plateau, soit avec une seringue de 20 cm³ munie d'une aiguille à biseau court, soit à l'aide d'une veinule. Ce dernier procédé est commode lorsque le sérum doit être transporté (SIMONNET).

Si l'on ne peut attendre la rétraction du caillot, on peut centrifuger et injecter le plasma sanguin.

Conservation. — La conservation de l'activité gonadotrophique du sérum semble excellente, alors que les divers extraits hormonaux, aussi bien à partir de l'hypophyse, du sérum ou de l'urine, voient leur activité disparaître assez rapidement. Du sérum conservé un an, en ampoule à la glacière, semble avoir conservé une activité sensiblement égale (MORICARD).

Il serait intéressant d'étudier les possibilités médico-légales d'une telle stabilité.

C) *Le liquide céphalo-rachidien* peut dans certains cas être utilisé; son prélèvement est effectué dans les conditions habituelles (SIMONNET).

D) *Le liquide de phlyctène* pourrait éventuellement être utilisé.

Technique de l'injection

Contention de l'animal. — Si l'opérateur est seul, il peut avoir intérêt à se procurer une petite caisse en bois de 40 cm×20 cm×20 cm dont le couvercle coulissant fixe le cou de l'animal et permet une injection facile.

Si l'on ne possède pas cet accessoire, on roule l'animal dans une toile, celui-ci ainsi correctement « emmaillotté » ne présente guère que les oreilles ou bien un aide le maintient ou bien l'opérateur le serre entre ses genoux.

Matériel. — Une seringue de Pravaz, soit de un ou deux centimètres cubes, graduée en vingtième, à piston plein, soit de cinq ou dix centimètres cubes, graduée en demi-centimètre cube, munie d'une aiguille fine (calibre des aiguilles pour injection intradermique) à biseau court.

Technique proprement dite. — On choisit de préférence la veine marginale interne, qui, mieux fixée, est plus facile à cathétériser.

Par pression à la base de l'oreille, par friction avec l'alcool, on fait saillir la veine. On évitera l'emploi du xylol qui bien que donnant des résultats immédiats excellents, abîme beaucoup les oreilles

du lapin, provoquant souvent des indurations et des nécroses ultérieures.

On pousse l'injection lentement dans le sens centripète du courant sanguin.

On évitera l'injection du sérum à un animal sous anesthésie générale et même sous l'effet d'un choc « émotif ».

Quantité d'urine à injecter. — La réponse du laboratoire « Test de Friedmann-Brouha » positif ou négatif peut correspondre selon les auteurs, les laboratoires, à des quantités d'urine injectée très variables, *de deux à quarante centimètres cubes*.

FRIEDMANN injectait 4 cm³ 3 fois par jour, deux jours de suite (SIMONNET) ou bien 5 à 10 cm³ en une seule fois et lisait le résultat 24 heures plus tard (rapporte de M. Th. LORIN).

CREW recommande une dose de 10 cm³.

A. BROUHA fait une injection de 5 cm³ et lit le résultat au bout de 24 heures.

H. et M. HINGLAIS, GERNEZ, JAILLEY : 4 fois une injection de 5 à 8 cm³ d'urine à raison de deux injections par jour, résultat au bout de 48 heures.

DEVRAIGNE et M. Th. LORIN, au Laboratoire de la Maternité de l'hôpital Lariboisière, font deux injections de 10 cm³ à 24 heures d'intervalle, et même plus.

BOURG injecte 20 cm³ en une seule fois.

BUTTNER injecte 10 cm³ et lit les résultats au bout de 40 heures.

PRIETO fait « une injection de 5 cm³ pendant deux jours et lit le résultat le matin du troisième ».

DE MAULDE injecte 2 fois 5 cm³ d'urine, lecture 48 heures après la première injection.

Dans certains services, on injecte 12 cm³ d'urine en une fois, ou bien 2 cm³ d'urine pour avoir la notion d'œuf vivant.

Pour SIMONNET, « la dose de 2 cm³ est suffisante ».

Nous-même avons employé l'urine assez souvent, en injectant 10 à 12 cm³ d'urine.

Cette seule énumération permet de constater l'importance de l'imprécision de la signification hormonale du test.

Ainsi pensons-nous que seule la notion de test en fonction de la quantité injectée permet la comparaison des résultats.

En résumé, avec l'urine, la recherche optima du test de Friedmann-Brouha semble correspondre à l'injection à deux lapines de deux quantités différentes, de 2 et 10 cm³ d'urine, avec lecture 48 heures après, ce qui correspond à 500 U.L./U.R. et 100 U.L./U.R.

Nous précisons plus loin la notion d'unité, cependant nous signalerons de suite la technique de « Dosage approché des Hormones gonadropes » décrite par N. FIESSINGER, H.-R. OLIVIER et HERRAIN dans leurs « Diagnostics Biologiques » [26].

Ce qu'il faut :

Ce qui est nécessaire pour la réaction sur la lapine faite simultanément sur trois animaux aussi semblables que possible.

Ce qu'il faut faire :

1° Injecter en une fois :

à la lapine n° 1 , 12 cm³ d'urine; à la lapine n° 2, 1 cm³ d'urine; à la lapine n° 3, 0 cm³ 1 d'urine.

2° Après 48 heures, laparotomiser les trois animaux et examiner les ovaires.

Ce qu'il faut voir et dire :

Noter l'animal qui présente une réaction positive pour la plus petite dose injectée.

S'il s'agit de:

la lapine n° 1, conclure à taux supérieur ou égal à 100 U.L.B.; la lapine n° 2, conclure à taux supérieur ou égal à 1.000 U.L.B.; la lapine n°3, conclure à taux supérieur ou égal à 10.000 U.L.B.

Nous ne nous permettrons pas la critique de cette méthode, qui emploie abusivement semble-t-il l'unité lapine Brindeau qui n'est valable qu'avec le sérum. Mais elle a le grand avantage d'introduire la notion « Dosage approché ».

Avantage que présente l'emploi du sérum

« Il est plus recommandable d'employer le sérum que l'urine, en raison de l'incertitude où nous sommes des modalités de l'élimination du principe gonadotrope » (SIMONNET).

Pour Mlle GUTMANN et J. DALSACE, la pratique de 1.200 réactions leur fait conseiller le sérum : « L'urine est plus souvent toxique pour l'animal, sa teneur en hormones plus irrégulière; l'hormone est libre dans l'urine et dialysable, alors que dans le sérum elle est fixée et non dialysable, et ceci quel que soit le p H du sérum » (Th. LORIN).

GARNIER dans sa thèse récente dit : « Les résultats seront plus sûrs avec le sang » [29].

BROWN et SOULE traitent le sérum par l'éther pour en diminuer la toxicité. Pour ces auteurs, le sérum contiendrait plus d'hormones que l'urine, environ deux fois plus.

« La concentration hormonale de l'urine du matin correctement prélevée serait sensiblement égale à celle du sérum (BRINDEAU et H. et M. HINGLAIS) [30].

« Elle peut être assez fréquemment plus élevée dans les urines que dans le sang, mais l'inverse peut aussi se rencontrer. La concentration hormonique

est plus constante dans le sérum sanguin que dans l'urine. Le sang peut donc être prélevé sans précautions spéciales, à n'importe quelle heure du jour.

« Certaines actions empêchantes (?) exceptionnellement observées dans les urines ne semblent pas se retrouver dans le milieu sanguin. Enfin et d'un autre point de vue, l'étude du sang est préférable à l'étude de l'urine, parce que le taux de l'hormone dans le sang est une donnée d'interprétation immédiate tandis que l'interprétation du taux de l'hormone dans l'urine doit faire intervenir le facteur encore mal connu des lois de son excrétion rénale ».

Enfin certains biologistes réprouvent la nécessité de la ponction veineuse, que certains malades pusillanimes peuvent redouter. Mais à notre avis ce petit inconvénient peut être transformé en avantage certain :

En effet, devant l'assaut publicitaire, le grand public a répondu par un véritable engouement pour « la lapine ». Les buts poursuivis, par ce grand public ne sont pas toujours ceux d'une innocente curiosité, voir même ceux d'une curiosité spontanée et légitime (avant un départ aux colonies ou une randonnée en automobile).

Aussi le « Syndicat des Médecins de la Seine » [31] a-t-il dans une très récente séance émis à l'unanimité entre autres vœux celui-ci : « qu'il soit interdit aux Laboratoires de pratiquer les épreuves bio-

logiques de grossesse sans prescription du médecin praticien et interdit à toute personne autre que le médecin de proposer, sous quelque forme que ce soit, les recherches biologiques ».

La prise de sang permet de placer à l'origine de l'examen un acte médical, donc un contrôle.

Nous considérons surtout que l'usage du sérum autorise l'introduction de la notion d'unité d'activité gonadotrophique, la possibilité du dosage et permet de donner un résultat chiffré ; nous y reviendrons plus loin.

Quantité de sérum à injecter

Nous donnerons tout d'abord les quantités injectées par différents auteurs pour l'exécution du test qualitatif de Friedmann-Brouha, ensuite nous rappellerons la notion d'unité lapine, la technique du dosage et ce que nous considérons comme la méthode de choix.

Pour SIMONNET, « le sérum doit être utilisé à la dose de 1 cm³. »

HOFFMANN prend 25 cm³ de sang, centrifuge, retire le sérum qu'il agite avec de l'éther, puis il injecte 7 cm³ dans la veine marginale et une heure après, il injecte de nouveau 6 cm³. Si la première injection a été mal supportée par l'animal, on attend 2 heures pour pratiquer la deuxième injection. La lecture de la réaction se fait 24 heures plus tard.

BROWN injecte 5 cm³ de sérum et obtient le résultat 17 ou 40 heures plus tard, mais la dose de 5 cm³ étant toxique pour l'animal il la réduit à 1 cm³ par 700 grammes de poids de l'animal et en comparant les résultats avec ceux obtenus par l'injection de l'urine, il conclut que la réaction est deux fois plus marquée avec le sérum..

PRIETO, dans sa thèse dit n'avoir utilisé le sérum qu'une seule fois, la mort immédiate de cet animal lui a fait préférer l'emploi de l'urine.

Notre ami Georges TERRIAL, a fait plusieurs centaines de réactions avec le sérum qu'il préfère à l'urine.

Après avoir fait deux injections de 5 cm³ de sérum en deux jours, la lecture le troisième jour, *il fait maintenant 2 injections de 3 et 2 cm³ également en deux jours.*

Cette dernière méthode d'application du test qualitatif nous semble la meilleure, dans les cas où le biologiste n'a pas de renseignements cliniques sur la malade. Nous tenons à remercier très vivement notre ami Georges TERRIAL des conseils prudents et éclairés qu'il nous a toujours donnés, qu'il veuille croire à nos sentiments affectueux.

Nous avons très souvent injecté 5 cm³ de sérum en une fois, lecture au bout d'environ 48 heures.

DE MAULDE injecte deux fois 2 cm³ 5.

Lecture du test de Friedmann-Brouha

Au cours de la laparotomie médiane exploratrice, on note l'état du tractus génital et surtout celui des ovaires.

Les ovaires normaux ont l'aspect suivant : Ce sont deux petits fuseaux oblongs, de 1 cm. à 1 cm. 5 sur 2 à 4 millimètres de largeur, et souvent un peu moins d'épaisseur; de couleur blanc-rosé, ils sont opaques, la surface qui est lisse présente souvent des points foncés reliquats de corps jaunes anciens. On voit également des points rosés, follicules plus ou moins développés, dont on appréciera le degré de développement apparent.

On note accessoirement, l'état du développement des cornes utérines ainsi que leur couleur.

Au cours de la laparotomie médiane de lecture, on note les modifications du tractus.

En cas de réaction négative, l'aspect du tractus est identique à celui décrit précédemment.

En cas de réaction positive, « l'appréciation macroscopique des résultats n'offre aucune difficulté ». La présence de follicules saillants et hémorragiques de la grosseur d'un grain de millet à celle d'un grain de chènevis, suffit pour affirmer le caractère positif de la réaction (SIMONNET).

Les ovaires ont plus ou moins considérablement augmenté de volume, parfois dans de très fortes proportions, ils deviennent alors subsphériques, le grand nombre de follicules hémorragiques bosselant

leur surface leur fait prendre un aspect dit muriforme.

Il s'agit en réalité de corps jaunes hémorragiques, l'effraction de la zone granuleuse en voie de lutéinisation, des vaisseaux de la thèque interne, provoque l'hémorragie dans la cavité folliculaire; le plus souvent la ponte ovulaire n'a pas lieu et il y a production de corps jaune avec ovule inclus.

On note également l'état des cornes utérines et des trompes, mais sans que jamais leur congestion puisse être interprétée isolément.

« Les follicules rosés, quel que soit leur volume doivent être considérés comme négatifs » (SIMONNET), mais cependant doivent attirer l'attention. Ceci nous conduit à voir ce que les auteurs appellent les « Réactions anormales ».

Réactions anormales

Pour JALLEY, elles semblent correspondre à trois aspects de l'ovaire.

A) Ovaire rouge congestionné, avec de petites granulations à sa surface.

B) Ovaires contenant dans la profondeur, mais vus par transparence, des points noirs hémorragiques, donc non saillants.

C) Ovaires contenant des follicules saillants, mais non hémorragiques.

On ne reconnaît donc pas dans les trois aspects les caractéristiques d'une réaction positive, à savoir

l'existence de follicules à la fois hémorragiques et saillants à la surface de l'ovaire.

Il y a intérêt à essayer de transformer ces réactions par des injections supplémentaires, mais dans certaines techniques, les quantités d'urine injectée étant déjà considérables, des réinjections exposent à des erreurs d'interprétation (JALLEY 13 cmc, CREW 10 cmc).

Nous indiquerons plus loin notre technique, et les limites dans lesquelles nous croyons pouvoir faire des réinjections.

Interprétation quantitative

Si l'on se bornait aux cas de grossesse normale, l'épreuve pourrait être conduite comme il vient d'être dit. Mais l'intérêt de la méthode réside dans le diagnostic des cas douteux, pour lesquels une interprétation quantitative est nécessaire.

« *Le dosage n'offre aucune difficulté* : il comporte la recherche de la plus petite dose d'urine ou de sérum qui provoque une réaction déterminée prise par définition comme correspondant à l'unité d'activité. Le degré de précision du dosage dépend du nombre d'animaux utilisés. Il est, d'autre part, limité du fait que l'unité d'activité est exprimée en valeur absolue et non en valeur relative par rapport à une substance étalon ». (SIMONNET) [1].

H. BRINDEAU et M. HINGLAIS, auteurs du sérotitrage du prolactin et dont les remarquables travaux, maintenant classiques, nous ont servi de base, disaient (1933) [30] :

En basant la recherche sur l'injection d'un « gros excès » arbitrairement fixé de l'humeur à étudier on présuppose :

1° qu'en dehors de la grossesse il n'existe jamais dans cette humeur de substance active gonadotrope

ou du moins qu'il ne s'en trouve jamais en quantité suffisante pour que l'animal réactif soit influencé par la dose choisie ;

2° on suppose d'autre part et inversement qu'en présence d'un fœtus la richesse en hormone active est toujours suffisante dans la dose adoptée pour donner une réponse nettement et régulièrement positive ;

3° enfin la réaction, telle qu'on la met en œuvre, ne peut apporter au clinicien que deux types de réponse : « Il y a grossesse ou il n'y a pas grossesse ».

La réponse du laboratoire, excellente lorsqu'il s'agit simplement de poser un diagnostic précoce, est donc incomplète en regard de la variété des diagnostics différentiels qui s'offrent au praticien dans la pathologie gravidique.

BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS [32] ont posé pour la première fois le principe du titrage sur la lapine et défini l'unité-lapin dans une communication à la Société de Biologie le 12 novembre 1932.

Définition de l'unité-lapin Brindeau-Hinglais.

L'unité-lapin Brindeau-Hinglais U.L.B.H. « est la plus petite dose d'hormone qui, en une seule injection intraveineuse, chez une lapine de deux kilogs, fait apparaître en quarante-huit heures, au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires ».

Cette définition ne précise pas l'état sous lequel se trouve l'hormone ; or il semble bien que l'action du sérum n'est pas identique à celle de l'urine, même en dehors de toute notion de concentration, aussi y a-t-il lieu de préciser et de différencier une unité sérique et une unité urinaire.

H. BRINDEAU et M. HINGLAIS emploient le sérum pour leurs dosages ; mais CHOSSON et DONNET ont employé l'urine et FIESSINGER, H.-R. OLIVIER, M. HERBAIN la conseillent pour leur « dosage approché ».

REMLINGER et BAILLY emploient l'urine ou le sérum.

Chaque fois que nous avons employé cette unité, nous nous sommes efforcés de nous trouver rigoureusement dans les conditions indiquées et nous n'avons employé que le sérum.

Mais par contre, nous estimons qu'il convient d'apprécier la qualité du réactif animal et son développement.

La lapine, selon la race, selon l'alimentation qu'elle a eue ou qu'elle a dû subir, selon la saison, a un tractus génital plus ou moins développé.

Et si la notion de poids est indispensable pour fixer les idées, la notion de maturité sexuelle est, à notre avis, d'une importance peut-être plus grande encore. Les variations de poids n'excèdent pas 1.750 grammes en deçà, 2.200 grammes au delà.

Nous citerons, avant de décrire les techniques d'injection, la définition de l'unité Weemersch.

A. WEEMERSCH, R. BOURG et ROCMANS [34], en janvier 1933, à Bruxelles, définissaient ainsi leur unité :

« la plus petite quantité d'hormone qui, injectée dans les veines d'une lapine impubère pesant 1.400 ou 1.600 grammes provoque au bout de 48 heures « une réaction limite ». Celle-ci est caractérisée par « l'apparition souvent, mais pas toujours, unilatérale, de follicules hémorragiques petits, peu nombreux (2 à 3), caractérisés aussi par une tuméfaction légère de l'ovaire, et une congestion minime de l'utérus ».

Nous laissons à Jean CHOSSON et DONNET le soin de relever son caractère d'imprécision évidente. Il suffit, disent-ils, de lire cette définition pour voir qu'elle est faite de termes dont chacun appelle des précisions complémentaires. Elle a donc le grand inconvénient de laisser une trop grande latitude aux expérimentateurs dans l'interprétation des résultats et de rendre difficilement comparables entre eux les chiffres obtenus par des observateurs différents.

En limitant strictement à l'apparition d'au moins un point hémorragique sur l'un des deux ovaires au moins, BRINDEAU et HINGLAIS, ont apporté une contribution capitale.

La notion de « point hémorragique » pourrait, semble-t-il, être précisée davantage. Il convient d'insister sur le fait que la réaction n'a une intensité proportionnelle à la quantité de gonadotrophine qu'au voisinage de la réaction liminaire ; que, d'autre part, toutes choses égales d'ailleurs, une réaction pourra être importante avec 2 U. L. injectées et minime avec 10 U. L. *Aussi dans la pratique importe-t-il de vérifier par une réaction négative à un taux*

immédiatement supérieur, toute réaction en apparence limite.

Technique du dosage

GARNIER [29], dans sa thèse récente cite une technique selon laquelle REMLINGER et BAILLY injectaient à six lapins de même poids des quantités d'urine ou de sérum croissantes, à savoir :

0 cm³ 4, 1 cm³ d'une dilution au 1/10 d'urine ou de sérum.

0 cm³ 3, 0 cm³ 75, 2 cm³ 5, 20 cm³ d'urine ou de sérum.

Sur les animaux sacrifiés, ils examinent ensuite les ovaires et cherchent la réaction limite, d'où ils tirent par calcul la concentration de l'humeur en hormone gravidique.

Nous n'insisterons pas sur ce que cette technique a d'imprécis.

J. CHOSSEON et V. DONNET [27] dans leurs évaluations urinaires recherchent également la réaction limite. Mais ils distinguent plusieurs cas : 1° « les renseignements cliniques sont assez précis pour qu'il soit possible d'en déduire une approximation sur la quantité de liquide à injecter » ; 2° « les renseignements cliniques sont imprécis, ou bien le nombre des animaux dont on dispose est trop restreint pour permettre des injections simultanées ».

Les auteurs procèdent alors en deux étapes, dans un premier temps, une réaction de Brouha typique

(injection de 5 cm³ d'urine du matin) et selon la réponse 48 heures après, soit une réinjection, soit une deuxième lapine avec une quantité d'urine injectée notablement plus faible.

Nous nous sommes souvent inspirés de cette manière de faire.

Nous croyons que le nombre des animaux à injecter simultanément ou bien successivement est essentiellement variable suivant les cas, suivant la rapidité exigée pour la réponse et selon la précision numérique cherchée.

Les auteurs : BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS, SIMONNET, après de très nombreux dosages, ont délimité les variations du taux des hormones gonadotropes en fonction des états gravidiques, leurs techniques de dosages très exacts, nécessitant un grand nombre d'animaux, sont certainement excellentes et étaient nécessaires pour leurs travaux. Mais, s'appuyant sur ceux-ci, ne peut-on pas maintenant prétendre au repérage d'une zone d'activité hormonale et tirer les conclusions cliniques que comporte ce repérage ?

Tous les auteurs sont d'accord pour souhaiter, « même dans le diagnostic simple de grossesse, un dosage approximatif » .

Il s'agit, bien entendu ici d'un dosage biologique, on ne saurait donc réclamer aux chiffres une précision trop rigoureuse, mais seulement un ordre de grandeur. Peu importe d'ailleurs, puisque c'est par comparaison que l'on jugera, et que les limites entre

lesquelles doivent se trouver les chiffres sont suffisantes (CHOSSEON et DONNET).

Avec la réserve que chaque fois que c'est nécessaire nous n'hésiterons pas à employer un nombre d'animaux aussi grand que la précision l'exige, c'est ce dosage approximatif qui a été le but de ce travail.

Cette manière de faire exige la collaboration intime de la clinique et du laboratoire, sous la prééminence de celle-là.

Cette collaboration peut prendre deux aspects : soit de préférence, *la compréhension par le clinicien des possibilités de cette technique.*

Celui-ci demande alors l'exploration de la zone utile. Par exemple une femme enceinte de deux ou trois mois a-t-elle des hémorragies utérines qui font craindre une menace d'avortement, l'accoucheur peut demander au laboratoire avant d'instituer une thérapeutique et d'en juger l'effet éventuel : les gonadotrophines du sérum sont-elles supérieures ou inférieures à deux mille unités (c'est-à-dire, un test de Friedmann avec $1/2$ cm³ de sérum).

Dans la négative, et s'il le juge utile, il pourra redemander un examen à un taux inférieur au précédent.

Soit la connaissance et la compréhension par le biologiste des éléments de la clinique.

Dans l'exemple précédent, il explorera de lui-même la zone de 2.000 U. et suivant le résultat conseillera de nouvelles recherches s'il y a lieu.

Peut-on réemployer des lapines pour un nouveau test

Avant d'examiner la valeur du test de Friedman, nous désirons étudier un point de détail, à savoir la récupération éventuelle des animaux pour un réemploi ultérieur.

De nombreux auteurs autorisent, de nombreux laboratoires pratiquent le réemploi des lapines ; ainsi BERTHELON, agrégé de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, utilise plusieurs fois (jusqu'à cinq et six) le même animal, après un temps de repos plus ou moins long.

Nombre de laboratoires ne récupèrent pas les animaux, uniquement faute de place, et les sacrifient au moment de la lecture. D'autres ne récupèrent que des animaux ayant répondu négativement.

Cette manière de faire qui pourrait être un pis-aller pour un service hospitalier à budget étriqué et pour pratiquer un test de F. qualitatif, doit être rejetée en raison de notre méconnaissance des modifications biologiques de l'animal au cours des réactions sous-liminales.

Nous ne ferons que signaler les recherches actuelles sur la production d'antihormones gonadotrophes.

En utilisant toujours des animaux neufs, sur lesquels une laparotomie préalable aura permis de s'assurer de l'état initial de l'appareil génital, on

conférera à la méthode un degré de certitude permettant de la considérer comme le fait DEVRAIGNE, comme aussi pathognomonique qu'une hémoculture positive de bacille typhique ou un ensemencement positif d'angine diphthérique [37].

Taux des gonadotrophines pendant la grossesse et au cours de ses différents états pathologiques

A. BRINDEAU et H. M. HINGLAIS écrivent en 1937 :

« Il existe une relation remarquablement constante entre le niveau de la sécrétion hormonale dans le sang et la vitalité des éléments syncytiaux du placenta. Cette relation est assez régulière pour que l'on puisse considérer, au point de vue pratique, le taux de l'hormone gonadotrophe dans le sang, comme le témoin apparent et mesurable de l'activité de l'organe placentaire.

« Nous insisterons sur le fait qu'il s'agit de la vitalité et non de la quantité du tissu actif. »

La grossesse normale

« La grossesse normale s'accompagne d'une forte sécrétion hormonale qui s'affirme en quelques jours après l'implantation de l'œuf et disparaît en quelques jours également après son évacuation complète.

« L'intensité de la sécrétion, toujours très forte, est

cependant variable entre d'assez larges limites pendant la grossesse normale. »

Elle varie en effet « entre 1.000 et 1.500 U. L. B. H. pour les taux les plus bas et 20.000 à 25.000 unités U. L. B. H. pour les taux les plus forts ».

En moyenne, 10 à 12.000 U. L. B. H pendant le premier tiers de la grossesse, ce chiffre s'abaissant plus ou moins pendant le dernier tiers

Cette zone définit, pour ces auteurs, la limite de l'activité placentaire compatible avec l'évolution d'une grossesse normale.

La limite inférieure (1.000 U. L. B. H.) marque un état de faiblesse placentaire au voisinage et a fortiori au-dessous duquel l'évolution de l'œuf est compromise.

La limite supérieure (25.000 U. L. B. H.) marque un état d'hyperactivité placentaire au delà duquel la grossesse prend généralement un caractère pathologique, soit dans ses manifestations secondaires (vomissements graves, certaines formes toxiques), soit dans l'évolution ovulaire même (dégénérescence molaire).

BRINDEAU et HINGLAIS définissent ainsi trois zones fondamentales correspondant à trois états de l'activité placentaire :

1° *Grossesse avec hypoactivité placentaire.*

Taux voisins de 750 à 1.500 U. L. B. H.

Menace d'interruption spontanée de la grossesse.

Tendance à l'avortement habituel.

Mort de l'œuf in-utéro.

(*Au-dessous de 500 U. L. B. H., le diagnostic d'œuf mort peut être tenu pour certain.*)

2° *Grossesse avec activité placentaire normale.*

Grossesse normale.

(*Au-dessus de 3.000 U. L. B. H., l'œuf paraît définitivement sauvé.*)

3° *Grossesse avec hyperactivité placentaire.*

a) Certaines formes toxiques de la grossesse, sans déviation le plus souvent, de l'évolution ovulaire.

Vomissements incoercibles graves.

Taux hormonaux compris entre 25.000 et 50.000 U. L. B. H.

b) Grossesse pathologique avec déviation de la destinée ovulaire : môle hydatiforme.

Taux hormonaux égaux ou supérieurs à 60.000 U. L. B. H.

(60.000 à 500.000 U.L.B.H. et au delà.)

Pour H. SIMONNET (1937) [1] :

1° Au-dessous de 150 U L. on peut être en présence de kystes lutéiniques, de cancers du col utérin, de restes molaires, d'achondroplasies ou plus simplement de ménopause ;

2° De 500 à 750 U. L. : Rétention du fœtus mort, placenta non décollé ;

3° De 1.000 à 5.000 U. L. : Grossesse normale ;

4° De 10.000 à 40.000 U. L. : La zone d'hyperactivité placentaire qui doit être tenue pour suspecte, qui peut correspondre à :

grossesse gémellaire,
toxémie gravidique,
grossesse normale à son début [35]

(pendant le premier mois, on peut avoir des taux élevés mais transitoires).

5° Au-dessus de 50.000 U. L., « on entre dans une zone de certitude qui correspond à la présence d'une môle ».

TROISIÈME PARTIE

Pour classique et fréquent qu'il soit, le diagnostic de grossesse extra-utérine est un de ceux qui réserve le maximum de surprises et de mécomptes au clinicien le mieux averti.

On navigue constamment entre deux écueils : méconnaître une gestation ectopique, avec le cortège de complications que peut entraîner l'abstention opératoire ; imposer à la malade une laparotomie inutile, moindre mal que le précédent, mais dont l'inconvénient saute aux yeux. Tout ce qui peut permettre de serrer au plus près le diagnostic de grossesse extra-utérine, surtout avant la période des accidents graves, présente donc le plus gros intérêt pratique (G. DUBOURG et R. MAHON) [41].

Dans le diagnostic de la gestation extra-utérine :

« Le laboratoire a le devoir de servir le clinicien, mais le laboratoire n'a pas le droit de prendre le pas sur la clinique. » (ASCHHEIM) [4].

Nous examinerons successivement l'intérêt de l'examen histologique de la caduque expulsée ou prélevée, et celui de l'évaluation quantitative des gonadotrophines sériques.

LA CADUQUE

Intérêt de son examen anatomo-pathologique après expulsion ou biopsie

MONDOR a décrit la forme pseudo-abortive de la grossesse extra-utérine. Dans cette forme, de l'élimination d'une caduque peut résulter soit une erreur de diagnostic, soit une confirmation de celui-ci, selon que l'examen anatomo-pathologique de la caduque est pratiqué ou ne l'est pas.

G. DUBOURG et R. MAHON citent [41] plusieurs observations fort intéressantes à cet égard. Nous-mêmes, dans un cas (observation n° 1), avons eu l'occasion d'examiner une caduque expulsée, en bloc, et de conclure à la mort biologique de l'œuf extra-utérin, par le dosage hormonal. La malade a été opérée avant tout accident, et l'examen anatomo-pathologique de la trompe a été fait.

Dans « l'avortement décidual », « la caduque se décolle partiellement, entraînant des hémorragies de sang rouge, assez abondantes, bien différentes des pertes noirâtres préalables ». « La caduque décollée devient un corps étranger intra-utérin, qui détermine des douleurs médianes, du type expulsif, véritables

coliques utérines, qui cessent aussitôt après le rejet de la caduque ».

La caduque est-elle expulsée lorsque la mort de l'œuf en situation ectopique entraîne la régression du corps jaune de l'activité duquel la transformation déciduale dépend ?

Certains auteurs (JEANNIN) [36] répondent par l'affirmative, et concluent que l'expulsion marque « le terme des accidents possibles de rupture ».

Pour DUBOURG et MAHON, « l'évolution continue, menaçante ».

Nous croyons que l'évaluation quantitative des gonadotrophines sériques viendra aider le clinicien et, jointe à ses déductions, pourra lui permettre d'évaluer l'urgence de l'intervention.

« Les éléments villositaires sont si abondants et si caractéristiques dans le moindre débris ovulaire qu'ils ne sauraient échapper à l'investigation de l'histologiste ». « La présence d'une villosité chorale prouve qu'il s'agit d'un œuf, donc d'un avortement utérin ».

L'absence de villosité chorale jointe à un test biologique positif permet d'affirmer le siège extra-utérin de la gestation.

LENORMAND [41] a préconisé, lorsque l'on peut éliminer avec certitude « une grossesse évoluant normalement dans l'utérus » le curettage explorateur prudent « qui sera suivi de l'examen histologique des débris ramenés ».

A) « Il faut attirer l'attention sur la caduque de la grossesse extra-utérine, trop souvent prise pour un œuf abortif » [41].

B) L'examen histologique systématique des débris recueillis ou de la caduque expulsée en bloc par l'utérus, permettra parfois le diagnostic entre l'avortement utérin et la forme pseudo-abortive de la grossesse extra-utérine.

C) Lorsque la clinique, épaulée par le dosage biologique l'autorise : le curettage biopsique prudent pourra faire le diagnostic.

INTERET DE L'EVALUATION QUANTITATIVE DES GONADOTROPHINES

Le diagnostic biologique entre la grossesse extra-utérine et la grossesse intra-utérine est impossible a priori, en raison de l'identité des éléments sécrétants.

BARJACKTAROVIC [44] a pourtant affirmé « qu'on peut assurer, au moyen de la R. A. Z., s'il s'agit d'une grossesse utérine ou d'une ectopique ». Mais il semble partir d'une idée fausse.

La sécrétion gonadotrophique au cours de la grossesse extra-utérine

A) LE DÉBUT DE LA SÉCRÉTION.

Anatomiquement, l'œuf semble effectuer sa nidation, plus précocement que dans l'utérus, du sixième au neuvième jour (FALK). Aussitôt son revêtement ectodermal fait montre d'une activité cellulaire intense, dont on a noté les figures histologiques (FUYIMURA). L'ouverture des capillaires est presque simul-

tanée à la nidation, la réaction gravidique est aussitôt charriée par le sang (ACCART) [7].

Biologiquement, BRÜTTL [46], cité par Von FRANQUÉ, aurait obtenu une réponse positive quatre jours après une « cohabitation unique et fécondante ». BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS signalent trois cas de diagnostic biologique précoce, dans trois cas de grossesse extra-utérine : 12 jours, 2 jours et 1 jour avant les règles attendues [47]. Comme épreuve diagnostique, Von FRANQUÉ rappelle que la R. A. Z. s'est montrée positive, 4 à 5 jours, parfois 3 jours après la suppression des règles », donc vraisemblablement 17-19 jours après l'imprégnation [42].

Nous concluons avec ACCART, que dans la grossesse extra-utérine la réaction biologique de grossesse donne des indications précieuses très tôt, parfois même avant tout arrêt des règles, le plus souvent dès l'arrêt ou l'anomalie menstruelle.

Il est donc rare d'avoir à attendre la *positivation* d'une réaction biologique : les réactions « pas encore positives » « *noch nicht positiv* » (CLAUBERG) sont exceptionnelles.

B) PÉRIODE DE VITALITÉ COMPROMISE.

Nous étudierons encore avec ACCART :

1° *Un stade préagonique* : les infarctus ont tué l'embryon, ont compromis la vitalité placentaire : une partie des villosités, décollées, a dégénéré. Dans les autres, il semble que « les cellules ectodermes reprennent, à ces moments de danger pour la vie de

la villosité, leur propriété invasive des premiers temps de la nidation, comme pour ramener à la villosité bloquée par des éléments de fibrine, le sang maternel nécessaire à la vie « (SCHIKELE) [50]. Ces nappes langhansiennes et syncitiales quittent leur axe vilieux : on a l'impression d'une « véritable néoformation » avec « aspect de choriépithéliome atypique ». Le danger de la rupture est menaçant et le sang charrie des doses considérables d'hormones ». « La positivité de la réaction est nette malgré que l'œuf ait été arrêté dans son évolution » (LE LORIER cité par ACCART) et elle met en garde contre des accidents graves possibles.

2° *Un stade agonique* : peu à peu les villosités ont dégénéré. Il ne persiste que quelques masses chorales, nourries et vivantes. La sécrétion hormonale continue, mais elle est diminuée. Seule une évaluation quantitative des gonadotrophines permet de suivre la décroissance de cette vitalité.

C) PERIODE DE NÉGATIVATION DE LA RÉACTION BIOLOGIQUE

La négativation s'obtient, pour certains, huit à dix jours après « l'expulsion du fruit » (VON FRANQUÉ).

Quatre à six jours pour d'autres, H. HINGLAIS ayant suivi jour par jour les urines dans un cas de grossesse extra-utérine, la négativation s'est produite quatre jours après l'intervention.

Le test qualitatif d'Aschheim-Zondek-Friedmann sera donc positif pour un œuf :

soit en hyperactivité,
soit en équilibre de
vie,
soit en période pré-
agonique,
soit en période ago-
nique,
et même un ou deux
jours après l'opéra-
tion.

Il est inutile d'insister sur l'imprécision diagnos-
tique du test qualitatif.

Utilité du test biologique qualitatif

Pour ASCHHEIM, dans les cas suspects de grossesse extra-utérine, la réaction de Friedmann, sur la lapine adulte est préférable, car elle donne un résultat en 20 ou 40 heures [4].

ASCHHEIM cherche en même temps le test sur la souris et « prend en considération les réactions I ».

HIRSCH, HOFFMANN [43], sur 47 cas de grossesses extra-utérines trouvent 9 réponses négatives. Helga GERBER en conclut dans sa thèse (Paris, 1933) :
« Dans la grossesse extra-utérine, la proportion des cas positifs est moins forte et par suite l'utilité de la réaction de A.Z., moindre. Il n'y a pas lieu d'attendre pour poser les indications opératoires » [45].

ASCHHEIM note, sur 22 cas, 6 réactions négatives par œufs morts. Von AMMON trouve 14 cas positifs, 7 d'entre eux allaient forcer l'opération d'urgence et 10 cas négatifs qui épargnèrent la laparotomie (rapportés par ACCART.)

Pour GELLÉ, DECOULX, et PATOIR : « La réaction de Brouha est positive lorsque la grossesse ectopique est en évolution, négative lorsque l'œuf a succombé. » Nous avons vu que sous cette forme, c'est inexact. « Dans tous les cas où une femme est suspecte de grossesse extra-utérine, la question se pose de savoir s'il y a grossesse et si cette grossesse est en évolution, afin de permettre de prévenir les complications par un acte opératoire précoce. S'ajoutant aux renseignements cliniques, qui conserveront toujours une valeur de premier ordre, les méthodes biologiques constituent un appoint précieux sur lequel nous avons voulu attirer l'attention. » (CHOS-SON et DONNET) [48].

« En cas de réaction positive, il y a lieu d'envisager une intervention assez rapide. Si la réaction est négative, le diagnostic de grossesse extra-utérine en évolution nous paraît pouvoir être définitivement écartée ». Dans le cas où le diagnostic se pose entre un avortement et une grossesse extra-utérine (VIGNES) [40] la comparaison entre le résultat de la réaction et l'évolution clinique peut être intéressante. Si la réaction reste positive dix jours après un curettage, on peut éliminer la grossesse extra-utérine. »

Utilité de l'évaluation des gonadotrophines

Il n'y a pas urgence à enlever une trompe où végétent quelques masses choriales; « au contraire, après un avortement, dans les cas de rétention de fœtus extra-utérin, il est préférable, disent BUÉ, PALLIEZ et L. GERNEZ, d'attendre que la réaction biologique devienne négative, pour intervenir chirurgicalement; les risques d'hémorragies lors de la libération du sac extra-utérin devenant à partir de ce moment minimes » [49].

Pour ACCART, si l'injection de 1 cm³ 25 d'urine donne au minimum un follicule, la réaction doit commander l'intervention immédiate. Par contre il injecte de 5 à 10 cm³ d'urine pour rechercher une grossesse extra-utérine en voie de dégénérescence.

Pour nous il convient de faire simultanément deux réactions chiffrées avec injection de : 1° 1 cm³ 25 de sérum ; 2° 7 à 10 cm³ de sérum, afin de savoir si l'on a plus, moins ou entre 800 U.L. et 100-150 U.L.

Plus de 800 U.L. nous font conclure à une grossesse extra-utérine en évolution. Entre 100-150 U.L. et 800 U.L. nous pensons à une grossesse arrêtée. Il est bien entendu que ceci est en fonction de la clinique et que l'on aura recours s'il y a lieu à un dosage plus précis.

Actuellement, H. et M. HINGLAIS considèrent que

15 à 20 pour 100 des grossesses extra-utérines donnent des réactions faussement négatives par mort de l'œuf.

Sur 12 cas nous avons diagnostiqué 4 fois une grossesse ; il ne s'en est pas trouvé d'autre, ainsi qu'il est indiqué dans nos conclusions.

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1

Mme G..., dernières règles 28 mars 1937.

Le 14 mai, réaction de Friedmann positive à 100 U.L. (injection de 10 cm³ de sérum en deux fois à la lapine).

Le 19 mai, la malade vient consulter le Docteur Bécère pour douleurs.

Examen : Utérus en avant, en bonne position, nettement augmenté de volume, gros comme une gestation de 5 semaines.

Annexe droite perceptible, grosse comme un ovaire.

Le traitement prescrit est le suivant : repos au lit, vessie d'eau chaude sur l'abdomen et antispasmodiques si les douleurs et surtout le suintement rosé signalé réapparaissent.

Le 8 juin, alors que les pertes rosées et les douleurs ont été en augmentant, perte de sang franchement rouge et malgré le traitement institué les pertes augmentent et le 10 au soir apparaissent les douleurs à type de colique utérine de durée d'une heure et amènent l'expulsion d'une masse tissulaire organisée qui, à l'examen macroscopique, semble n'être qu'une caduque.

Le 8 juin, l'examen anatomo-pathologique de la pièce conclut à l'absence de villosités chorales.

Le 12 juin : *Examen* : Masse annexielle du volume d'un œuf.

Le 20 juin, la réaction de Friedmann est encore positive avec plus de 100 U.L.B.

Les pertes et les douleurs qui avaient cessé depuis le 20 juin reprennent le 26 jusqu'au 3 juillet, s'arrêtent de nouveau. Elles reprendront pour ne plus cesser le 6 juillet.

1^{er} juillet : Le dosage biologique des hormones gonadotrophiques indique *gonadotrophines supérieures* à 150 U.L. et *inférieures* à 700 U.L.

Repos du 10 au 16 juillet ; les pertes augmentent ; le 13, douleur à droite.

Le 15 juillet : *Examen : Utérus non augmenté de volume, masse annexielle droite bien limitée de même volume qu'à l'examen précédent.*

Opération décidée le 16 pour le 19 juillet.

Intervention pratiquée par le Docteur Béchère : Il n'y a pas de sang dans la cavité péritonéale. On trouve la trompe droite augmentée de volume, fermée ; au moment du décollement elle se fissure partiellement et il sort quelques caillots. Ablation isolée de la trompe droite en conservant l'ovaire, l'utérus et l'annexe gauche qui semble saine.

Tous les examens précédents ont été pratiqués en collaboration avec notre ami le Docteur TERRIAL (Georges).

Secondairement la malade a présenté un retard de règles.

Dernières règles normales : 29 mai.

La malade, qui vient de finir une série de diathermie coïncidant avec la réponse du laboratoire, à savoir :

Sur sérum du 4 juillet 1938 : *Réaction positive limite* à 100 U.L. ;

Sur sérum du 11 juillet 1938 : *Gonadotrophines supérieures* à 1.000 U.L.

A l'examen, constatation d'un utérus augmenté de volume.

13-14 juillet : Quelques pertes rosées qui font redouter à la malade une récurrence.

Mais rien dans les culs-de-sac et vitalité biologique placentaire satisfaisante.

La malade est mise à la progestérone : disparition des pertes rosées.

Grossesse quasi-normale. Accouchement à terme le 18 mars 1939 d'un enfant normalement constitué, du sexe féminin.

OBSERVATION II

Mme L..., 36 ans, malade de la Consultation du Docteur Cl. Bécclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Vient consulter pour métrorragies et douleurs abdominales.

Réglée à 13 ans, tous les 28 jours, pendant 3 à 4 jours, 2 garnitures.

Rapports à 17 ans.

3 grossesses : accouchements normaux, suites normales.

2 fausses couches provoquées.

1 curettage à la dernière fausse couche, il y a 8 ans.

Pas de pertes blanches ni jaunes.

Pas de douleurs en urinant.

Douleurs abdominales depuis 3 à 4 jours, continues.

Modifications des règles : Dernières règles du 10 au 15 mai ; arrêt 2 jours, puis petites pertes de sang quotidiennes pendant 15 jours.

Dernières règles normales du 1^{er} au 4 avril.

Fécondation probable le 15 avril.

Age de la gestation possible : 7 semaines.

Examen : Le 7 juin 1938 : masse très douloureuse dans le Douglas (comme une petite mandarine).

Dosage biologique : 500 > 200 > gonadotrophines sériques > 100 U.L.B.

Le 16 juin 1938, la malade souffre moins, les pertes de sang continuent mais moins abondantes.

Entre dans le service le 17 juin 1938.

Diagnostic : Gestation avec œuf mort (utérine ou extra-utérine).

Hystérosalpingographie le 18 juin 1938.

Utérus : Cavité fondique normale. Fond légèrement festonné.

Trompes non injectées : examen arrêté dès le remplissage.

Conclusion : Gestation ectopique.

Opérée le 22 juin 1938 par le Docteur Cl. BÉCLÈRE.

Laparotomie médiane sous-ombilicale.

On trouve du côté gauche un gros hydrosalpinx.

Du côté droit, la trompe est distendue ; son extrémité au niveau du pavillon est violacée, mince et fissurée.

Il existe des caillots dans le Douglas, du volume d'un œuf de pigeon, adhérent à l'extrémité fissurée de la trompe droite.

Hystérectomie subtotale typique : pièce au laboratoire.

Diagnostic : Gestation ectopique droite rompue.

Vérification histologique : Présence de villosités chorionales.

Conclusion : L'intervention a été décidée sur la réaction biologique positive à 100 U.L.B. et négative à 200 U.-L.-B.

Le diagnostic d'ectopique a été posé sur l'ensemble des signes cliniques et confirmé par l'hystérosalpingographie.

OBSERVATION III

Mme D..., 33 ans, vient pour douleurs abdominales à la Consultation du Docteur Béchère, Service du Professeur Grégoire.

Dernières règles normales le 27 février 1939.

Pas de règles le 27 mars 1939.

Douleurs abdominales le 28 mars avec coliques.

Au début d'avril, petite métrorragie de sang liquide avec caillots.

Le 10 avril, nouvelle crise douloureuse abdominale durant avec rémission et reprise du 10 au 28 avril. Du 24 au 28, vomissements 3 à 4 fois par jour.

Examen clinique : Malade pâle, abdomen souple et indolore.

Toucher vaginal : col petit mobile ; corps utérin petit.

On trouve à droite une masse du volume du poing, nettement au-dessus du corps utérin.

Cul-de-sac de Douglas très douloureux.

Réaction biologique négative à 350 U.L. (effectuée dans un autre laboratoire).

Accentuation des phénomènes douloureux.

Réaction abdominale nette avec contraction de la paroi.

Intervention chirurgicale (M. le Professeur R. GRÉGOIRE).

Un peu de sang libre et des caillots dans le péritoine.

Grosse poche annexielle droite à contenu hémorragique grosse comme un pamplemousse et recouverte par le sigmoïde adhérent.

Hydro et hémosalpinx à gauche ; hystérectomie subtotale.

Un dosage biologique en cours, depuis avant l'opération, retardé par la mort de plusieurs lapines, donne un résultat supérieur à 100 U.L.B.

OBSERVATION IV

Mme M..., 28 ans, vient pour métrorragies à la Consultation du Docteur Cl. Bécèle, Service du Professeur R. Grégoire.

Réglée à 13 ans, tous les 28 jours, pendant 4 à 5 jours, 2 garnitures.

Règles douloureuses un mois sur deux.

Rapports à 20 ans.

Une grossesse à 23 ans. Accouchement compliqué, hémorragies.

Pas de fausses couches.

En février 1939, quelques pertes blanches, pas de pertes jaunes, pas de brûlures en urinant.

Douleurs abdominales intermittentes depuis un mois.

Modifications des règles.

Très bien réglée jusqu'en novembre 1938.

Dernières règles normales le 15 février.

Pas de règles le 14 mars à la date attendue.

Règles le 19 mars avec 5 jours de retard et métrorragies continues du 19 mars au 29 avril.

Examen : Utérus en avant, un peu gros, dévié à gauche.

Col un peu mou.

Masse annexielle droite, grosse comme une mandarine, collée à l'utérus, non douloureuse.

Rien dans le Douglas.

Diagnostic : Grossesse ectopique droite possible.

Dosage des hormones gonadotrophes.

Réaction positive à 200 U.L.B., le 1^{er} mai.

Le 2 mai, élancements à droite, perd moins de sang (sang rouge).

Examen : Utérus nettement gros ; masse annexielle droite plus petite.

Le 6 mai, utérus ne semble pas plus gros ; masse annexielle droite semble plus grosse qu'au dernier examen.

La malade est hospitalisée ; la masse utérine n'augmente pas ; par contre, la masse annexielle augmente nettement.

Etant donné le dosage biologique supérieur à 200 U.L. (<2.000 U.L.) et limite à 1.000 U.L., on pense à une gestation ectopique vivante en évolution.

Intervention chirurgicale du Professeur GRÉGOIRE.

Il n'y a pas de sang dans l'abdomen. Il existe une grosse masse, comme une grosse mandarine développée dans la trompe droite. Ablation de la trompe droite.

(Photographie. Coupe histologique.)

OBSERVATION XI

Mme Mo..., 37 ans, vient pour tumeur pelvienne à la Consultation du Docteur Cl. Béclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Une grossesse à terme.

Plusieurs fausses couches.

Fixation utérine au Brésil.

Règles normales en septembre vers le 20.

En octobre, vers le 16, avec 2 jours de retard et moins abondantes que d'habitude.

En novembre, perte de sang, durée un jour. Température entre 37° et 38°.

Il y a 2 mois, sensations dans les seins.

Depuis 6 semaines, nausées.

Examen : Tumeur latéro-utérine gauche, très peu sensible, semblant faire corps avec l'utérus rectiligne fixé.

Diagnostic clinique : Gestation dans corne de l'utérus fixé ou gestation tubaire.

Dosage biologique (le 29 novembre 1937) : $<1.250 < 200$ U.L.B., soit pas de grossesse vivante.

Hystérogaphie : Montre une cavité utérine normale, vide (le 30 novembre 1937).

Intervention le 3 décembre 1937.

Fibrome utérin, gros comme une petite mandarine, entièrement latéro-utérin, avec utérus fixé à la paroi et cavité utérine normale.

La trompe droite est étranglée par ligature de fixation.

La trompe gauche est extérieurement normale mais obturée.

Les ovaires sont de petit volume et atrophiques.

Conclusion : A l'ouverture, le fibrome entièrement latéro-utérin se présente comme une gestation de la corne, mais la consistance est plus dure. Surtout les lapines sont négatives, et l'hystérogaphie a montré une cavité utérine normale et vide.

OBSERVATION XII

Mme Co..., 31 ans, vient pour douleurs abdominales à la Consultation du Docteur Claude Bécère, Service du Professeur R. Grégoire.

Règles tous les 28 jours, pendant 5 à 6 jours, 3 garnitures par jour.

A 22 ans, première grossesse, accouchement, suites normales (enfant décédé à 6 mois de méningite).

Pas de fausses couches.

Pertes jaunes abondantes et brûlures à la miction depuis deux ans.

Dernières règles : 2 jours, très douloureuses.

Examen : Masse douloureuse, collée à l'utérus, dans cul-de-sac gauche.

Dernières règles un jour seulement.

Douleurs à tendances syncopales.

Diagnostic différentiel : Salpingite.

Grossesse extra-utérine.

Dosage hormonal : <500 U.L.B., <200 U.L.B.

Le 31 janvier 1939, les douleurs abdominales auraient disparu, la malade serait bien réglée tous les mois.

Examen : Cul-de-sac empâté et douloureux à droite.

Cul-de-sac gauche plus souple.

Col : métrite, grosse glaire opaque, purulente.

Gonoréaction H8 négative le 7 février 1939.

Conclusion : Salpingite avec troubles et diminution des règles.

OBSERVATION XIII

Mme Pé..., 30 ans, vient pour des petites hémorragies à la Consultation du Docteur Claude Béclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Réglée à 14 ans, pendant 5 jours, tous les 28 jours, 2 garnitures par jour. Règles très douloureuses.

Rapports à 18 ans.

Une grossesse, accouchement normal, pas de fausse couche.

Pertes blanches, pas de pertes jaunes.

Brûlures en urinant depuis 3 mois.

Modifications des règles.

Dernières règles le 17 novembre 1937.

Hémorragies au moment des règles ; pertes continues depuis 6 mois ; augmentation de la dysménorrhée.

Examen : Utérus : volume normal. Col : légère métrite.

Cul-de-sac gauche souple.

Cul-de-sac droit douloureux.

Diagnostic : Infection récente (3 mois).

Hémorragie fonctionnelle ovarienne probable.

Après traitement anti-infectieux :

Règles moins douloureuses.

Moins de pertes blanches.

Encore quelques brûlures à la miction, mais n'a plus d'hémorragies.

Règles tous les mois à la date normale.

Dernières règles : Du 18 au 21 juin, très peu.

Examen : Utérus semble rectiligne, on ne sent pas le fond.

Masse dans le cul-de-sac gauche, élastique et douloureuse.

Diagnostic : Ectopique gauche ou kyste de l'ovaire.

Dosage des hormones gonadotrophes : Réaction négative à 200 U.L.B., le 7 juillet 1938.

Examen : Cul-de-sac gauche empâté, peu douloureux.

Le 4 octobre 1938, a continué de souffrir, surtout à gauche et région lombaire.

Examen : A gauche, masse comme une mandarine, distante de l'utérus, douloureuse.

La malade attend ses règles. Malade non revue.

Conclusion : Masse annexielle droite avec retard de règles.

OBSERVATION XIV

Mme Ga..., 26 ans, vient pour retard de règles à la Consultation du Docteur Claude Béclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Réglée à 15 ans, régulièrement, tous les 28 jours, pendant 3 jours, 3 garnitures par jour.

Rapports à 21 ans.

Une grossesse à 22 ans 1/2, avortement provoqué de 2 mois.

Examen : Vue le 28 octobre 1938, tout de suite après fausse couche.

Douleur abdominale à droite.

Hospitalisée 2 mois avec salpingite droite.

Pertes blanches.

Quelques brûlures à la miction.

Douleurs abdominales pendant 2 ans.

Depuis 1 an 1/2 souffrait peu.

Dysménorrhée acquise surtout depuis le mariage, surtout le premier jour.

Modification des règles depuis 5 ans.

Tous les 28 jours, pendant 2 jours, très peu.

Hypoménorrhée acquise à début brusque.

Règles régulières jusqu'en août.

Dernières règles le 17 août 1938.

Pas de règles le 15 septembre, donc retard de règles de 3 semaines.

Examen : Masse annexielle droite molle et douloureuse.

Utérus semble petit.

Pas de modification des seins.

Le 17 : pertes blanches.

Diagnostic : Annexite droite probable.

Le 14 octobre, pas de règles.

Pas de pertes de sang.

Pertes blanches, douleurs abdominales.

Examen : Utérus semble normal, en avant.

Cul-de-sac rétréci.

Dosage biologique : Réaction biologique positive à 200 U.L.B. le 8 octobre 1939.

Examen, le 20 octobre 1938 : Utérus en avant nettement gros.

Conclusion : Gestation utérine avec utérus semblant de volume normal.

OBSERVATION XV

Mme N... vient le 17 novembre 1938, pour douleurs abdominales et métrorragies, à la Consultation du Docteur Claude Bécclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Réglée à 12 ans, toujours 8 à 10 jours d'avance, durée un jour, une garniture par jour, règles douloureuses.

Rapports à 16 ans.

Une grossesse à 19 ans, accouchement normal.

Une fausse couche provoquée à 3 mois 1/2, curettage.

Pertes blanches depuis accouchement.

Brûlures à la miction il y a 6 ou 7 ans pendant plusieurs semaines.

A la même époque, *rapports très douloureux*.

Douleurs abdominales depuis 3 ou 4 mois surtout, pesanteurs avec tiraillements lombaires.

Règles : aucune modification, aussi peu abondantes qu'avant le mariage.

Dernières règles le 16 octobre 1938, métrorragie unique le 27 octobre, 11 jours après les règles de durée deux jours, abondante et douloureuse.

Examen : Utérus rétro-fléchi ; cul-de-sac droit un peu rétréci ; on y perçoit une masse grosse comme un petit œuf, douloureuse, semblant séparée de l'utérus par un sillon ; le col présente un orifice un peu rouge ; on note quelques pertes.

Diagnostic clinique : Petite masse annexielle droite, grosse comme un œuf.

Hystérosalpingographie : Utérus : cavité sensiblement normale.

Trompes : les deux trompes sont injectées.

Contrôle : obturation tubaire au pavillon.

Dosage biologique : 17 novembre 1938 : Gonadotro-

phines sériques inférieures à 200 U.L. et inférieures à 100 U.L.

Examen, le 1^{er} décembre 1938 : Pas de règles ; la petite masse droite a diminué.

Examen, le 10 janvier 1939 : Petite perte de sang le 24 décembre 1938 pendant deux jours comme des règles.

Examen, le 28 janvier 1939 : La malade a vu ses règles les 17-18 janvier 1939.

Elle ressent des douleurs à droite et des nausées.

Diagnostic : Ovarite droite, adhérence à l'utérus, et métrite.

En résumé : Gros ovaire droit avec métrorragies par infection.

OBSERVATION XVI

Mme Pe..., 27 ans, vient pour petites métrorragies à la Consultation du Docteur Cl. Béclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Réglée à 14 ans, irrégulièrement, 10 fois par an, pendant 3 jours, une garniture par jour ; règles très douloureuses le premier jour.

Rapports à 24 ans, pas d'enfant, une fausse couche à 26 ans en 1937 de 2 mois 1/2.

Pertes blanches depuis rapports, pas de pertes jaunes.

Brûlures en urinant il y a 6 mois, pendant 3 jours.

Douleurs abdominales depuis fin décembre 1938, durée quelques minutes, 3 crises par jour, plus violentes la nuit.

Modifications des règles : Plus irrégulières depuis le mariage, tous les 28 jours, pendant 3 jours, 2 garnitures par jour ; moins douloureuses.

Dernières règles du 17 au 20 décembre, durée 3 jours.

8 jours après, quelques gouttes de sang quotidiennes pendant 8 jours, du 28 décembre au 5 janvier.

Perd encore, mais moins, le 12 janvier.

Examen : Utérus un peu gros.

Col un peu mou, un peu rouge.

Dans cul-de-sac gauche, petite masse annexielle diffuse, comme un œuf de pigeon, peu douloureuse.

Rien dans le Douglas.

Cul-de-sac droit normal, non douloureux.

Dosage des hormones gonadotrophes.

Réaction négative à 200 U.L.B. et négative à 100 U.L.B.

Le 19 janvier 1939, ne perd plus de sang depuis le 12, mais douleurs abdominales à gauche. Règles le 21 janvier.

Examen : Masse allongée à gauche comme grosse trompe.

Conclusion : Annexite avec métrorragies d'origine infectieuse.

OBSERVATION XVII

Mme Com..., envoyée par le Docteur R. Couvelaire pour métrorragies, utérus rétroversé et masse annexielle droite, à la Consultation du Docteur Claude Bécclère, Service du Professeur R. Grégoire.

Réglée à 11 ans, tous les 28 jours, pendant 3 à 4 jours, 3 à 4 garnitures ; règles douloureuses.

Premiers rapports à 17 ans ; pas de grossesse, pas de fausse couche ; stérilité involontaire.

Pertes blanches pendant 4 à 5 mois en 1938.

Très bien réglée jusqu'au 22 février 1939, tous les 28 jours, 3 à 4 jours, 3 à 4 garnitures par jour.

Dernières règles normales le 17 janvier 1939.

Le 22 février, règles en retard de 7 jours, pertes de sang continues depuis. Crise douloureuse subaiguë, pendant une dizaine de jours commencée le 25 février.

Le 2 mars 1929. *Examen*: Col normal, pas de métrite.

Cul-de-sac gauche rétréci.

Cul-de-sac droit et Douglas très sensible.

Fosse iliaque droite : défense assez marquée, on ne perçoit pas le fond utérin.

Diagnostic : Grossesse extra-utérine, avortement, ou salpingite.

Dosage biologique : Réaction négative à 200 U.L.B.

Le 14 mars 1939 : Métrorragie de 20 jours, du 22 novembre au 10 mars.

Le 23 mars 1939 : Règles du 15 au 19 mars, normales.

Examen : Cul-de-sac gauche un peu rétréci et sensible.

Cul-de-sac droit à bout de doigt.

Petite tuméfaction douloureuse.

Hystéroggraphie : Utérus normal, petites lacunes du fond utérin.

Trompes : hydro-salpinx bilatéral.

Diagnostic : Métrorragies fonctionnelles infectieuses.

Le 29 avril 1939, pas de pertes de sang, 19 mars au 15 avril 1939.

Règles le 15-19 avril 1939.

Conclusion : *Salpingite, troubles des règles et hémorragies ; masse annexielle.*

OBSERVATION XVIII

Mme Da... vient consulter le Docteur Cl. Bécèle.

Réglée à 14 ans régulièrement, tous les 24 jours, pendant 3 jours, abondance moyenne, règles non douloureuses.

Mariée à 28 ans, le 20 novembre 1938. Impossibilité de rapports complets à cause d'une anomalie du vagin.

Apparition de fièvre à 39°5, de frissons, de douleurs lombaires, de brûlures à la miction, plus quelques métrorragies de sang noirâtre et fétide, durant toute une semaine.

Examen : Le vagin, de largeur normale, s'arrête à 5 cm. de la vulve, qui, elle, est normale et bien développée.

Par le toucher rectal, on sent à 5 cm. plus haut que le fond du vagin un utérus qui semble être de volume normal ; les annexes gauches sont douloureuses.

On diagnostique un diaphragme transversal du vagin ; on cherche et on trouve un tout petit orifice qui admet l'extrémité d'un stylet et que l'on dilate :

Issue immédiate de pus en rétention derrière le diaphragme.

Examen bactériologique : Très nombreux coli, entéro et staphylo ; pas de gono.

Traitement anti-infectieux ; repos, glace.

Amélioration immédiate, chute de la température.

12 séances de diathermie, du 23 décembre 1938 au 8 janvier 1939.

Disparition des pertes et des douleurs.

Dernières règles normales le 10 janvier 1939.

En février, pertes de sang du 19 au 22 février, avec 12 jours de retard et quelques gouttes de sang seulement ; nausées, vomissements.

Examen clinique : Par toucher vagino-rectal : gros utérus, plus masse à gauche.

Diagnostic : Gestation utérine ou extra-utérine.

Salpingite.

Dosage biologique : $>500 > 2.000$ U.L.B.

Traitement par Progestérone.

Le 13 mars 1939 : pas de douleurs, pas de pertes.

Examen : Masse droite mobile et ferme comme un gros utérus.

Masse gauche, petite, fixée dans le Douglas, comme un gros ovaire.

Diagnostic : Gestation utérine+annexite gauche.

On décide d'intervenir chirurgicalement pour resséquer le diaphragme vaginal.

Intervention chirurgicale (Docteur Marc ISELIN et Docteur Cl. BÉCLÈRE) : Résection du diaphragme vaginal.

La jeune femme a été préparée par la progestérone avant et après l'intervention. Suites normales. La gestation utérine suit son cours.

CONCLUSIONS

La technique générale qui nous paraît indispensable est la suivante :

A

Toujours utiliser des animaux neufs, et toujours pratiquer une laparotomie exploratrice, afin de s'assurer de l'état de développement et de repos des deux ovaires.

B

Normaliser la technique des réactions biologiques de grossesse afin de rendre comparables les résultats d'un laboratoire à un autre et comparables deux observations d'un même laboratoire.

Donc, employer la séroréaction chiffrée en fonction de la quantité de sérum injectée.

Et évaluer quantitativement les gonadotrophines sériques toujours aux mêmes taux :

Par exemple, pour le diagnostic précoce de grossesse, faire systématiquement deux lapines avec

respectivement injection de 1 et 5 cm³, c'est-à-dire aux taux de 1.000 U.L. et 200 U.L.

Et, pour les cas où une grossesse extra-utérine — dont on ne peut cliniquement savoir si elle est, oui ou non, en évolution — est suspectée, faire d'emblée deux lapines aux taux de 100 ou 150 U.L. et 800 U.L.

C

I. — Dans les cas de diagnostics cliniques difficiles entre :

- a) Grossesse ectopique ;
 - b) Avortement avec salpingite ;
 - c) Masse annexielle s'accompagnant de troubles des règles et d'hémorragies.
- il y a intérêt à rechercher l'évaluation quantitative des gonadotrophines sériques.

Nécessité absolue de la collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste.

II. — La notion clinique de l'âge de la gestation ectopique éventuelle est indispensable pour comparer les résultats avec le taux d'hormones d'une gestation utérine normale de même âge.

III. — L'étude systématique de l'évaluation quantitative des gonadotrophines sériques dans douze observations de diagnostics cliniques difficiles de grossesse extra-utérine, nous a toujours donné des

renseignements qui ont été confirmés par les interventions chirurgicales et l'évolution des malades non opérées.

IV. — Dans quatre observations, la réaction biologique a été positive, mais à des taux souvent faibles et inférieurs aux taux couramment cherchés par les tests qualitatifs habituels.

Ces quatre malades ont été opérées, et dans les quatre cas la gestation ectopique a été vérifiée.

V. — Dans huit observations, l'évaluation quantitative a été négative même aux taux les plus bas, ces malades n'ont pas été opérées et l'évolution ultérieure de l'affection a confirmé qu'il n'existait pas de gestation ectopique.

VI. — Une réaction positive supérieure à 100-150 U.L. mais notablement inférieure au taux de la gestation utérine de même âge indique une gestation anormale utérine ou extra-utérine avec œuf mort ou en train de mourir.

Dans le cas de doute clinique, entre grossesse extra-utérine interrompue et avortement avec salpingite, l'hystérographie vient alors montrer que la cavité utérine est normale et vide. Par élimination on conclut au siège ectopique de la gestation.

VII. — Dans un cas de gestation ectopique vivante en évolution, c'est l'augmentation de la masse an-

nexielle à plusieurs examens, la non-augmentation de la masse utérine, qui, joints à une réaction biologique positive avec un taux hormonal élevé, fait poser le diagnostic de gestation ectopique en évolution et implique une intervention chirurgicale immédiate.

VIII. — On pratiquera, le cas échéant, l'examen systématique des débris recueillis ou de la caduque expulsée en bloc, ce qui permettra parfois le diagnostic entre l'avortement utérin et la forme pseudo-abortive de la grossesse extra-utérine.

Vu :
LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
COUVELAIRE.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

NOTA-BENE.

- 1° Les numéros de la colonne de gauche sont placés entre crochets dans le texte, à côté des mémoires cités.
- 2° Les chiffres de la colonne de droite renvoient aux pages du texte où se trouve mentionné le travail référé.

- [1] SIMONNET (H.). P. 14-64
Le diagnostic hormonal de la grossesse. Les
régulations hormonales, Journées Médicales de
1937, J.-B. Baillière, p. 372.
- [2] BRINDEAU (A. et H.) et M. HINGLAIS. P. 14
Prolan et pathologie gravidique. Les Régula-
tions hormonales, Journées médicales de 1937.
J.-B. Baillière, p. 423.
- [4] ASCHHEIM P. 19-21
Dix ans de réaction hormonale de la gros-
sesse (*Paris Médical*, n° 46, 13 nov. 1937,
p. 377).
- [5] Cité par DE MAULDE P. 23-27
Dans sa Thèse, Toulouse, 1937.

- [6] ELKAN (E.) P. 24
L'épreuve de grossesse Xénopus (*Presse Médicale*, n° 16, 25 février 1939, p. 308).
— *Brit. Med. Journal*, 1938, 1254.
— *Practitioner*, 1938, 140, 312.
- HOGBEN (L. T.). — *Proc. Roy. Soc. South Afr.*,
19 mars 1930.
- SHAPIRO (H. A.) et ZWARENSTEIN. — *Proc. Roy. Soc. South Afr.*, 20 septembre 1933.
— *South Afr. Med. Journal*, 1935, 9, 202.
— *J. Exp. Biol.*, 1933, 10, 372.
— *Nature*, 19 mai 1934, 133.
- ZONDEK (B.). — Hormone des ovariums und des Hypophyzen. Vorderlappens, 1935, 567 (Springer), Vienne.
- RENTON. — *South Afr. Med. Journ.*, 1935, 9, p. 441.
- [7] ACCART (R.). P. 30
Influence de la vie ou de la mort de l'œuf sur le déterminisme des accidents aigus dans la grossesse tubaire. Importance de l'étude quantitative de la réaction de la grossesse (*Thèse de Lyon*, 1936).
- [8] SOCIÉTÉ DES NATIONS P. 32
Bulletin de l'Organisation d'Hygiène, vol. 7, n° 5, octobre 1938, p. 957.
- [9] MORICARD (R.) (Paris) P. 32
Le développement artificiel de l'appareil génital humain (*Annales d'Endocrinologie*, t. I, n° 1, mars 1939, p. 107).
- [10] SCHOCKAERT (Joseph-A.). P. 29
C. R. de la Soc. de Biol, 1932, t. III, p. 1095.
— *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. CXII, p. 733.
- [11] BROUHA (L.) P. 29
Arch. Int. Physiol., 1930, t. 33, p. 1.

- [12] ENGEL P. 29
Journ. Amer. Assoc., 1929, t. 93, p. 276.
- [13] ORBAR et WATRIN P. 29
Arch. Biol., 1929, t. 39, p. 17.
- [14] BOURG P. 29
Arch. Biol., 1931, t. 41, p. 245.
- [15] KRAUS P. 29
Arch. f. Gyn., 1931, t. 145, p. 524.
- [16] PHILIPP P. 29
Zent. f. Gyn., 1930, t. 54, p. 450.
- [17] EVANS P. 29
Amer. Journ. of physiol., 1932, t. 100, pp. 147
et 157.
- [18] ZONDEK (B.) P. 29
Die Hormone des ovariums und des Hypo-
phyzen. Vorderlappens, Berlin, 1931.
- [19] BINET (L.), VERNE (J.) et LUXEMBOURG
(Mlle F.). P. 27
Les Mélanocytes de l'écaille du poisson, réac-
tif *in vitro*, pour le diagnostic biologique de la
grossesse (*Comptes Rendus des Séances de la*
Société de Biologie, 21 juillet 1934, t. CXVI,
p. 1241).
- [20] MORICARD P. 31
Proliférine sexuelle femelle. Contribution à
l'étude de la folliculine (*Thèse, Paris*, 1934).
- [21] JALLEY (Jean) P. 37, 46
Diagnostic de la grossesse par injection d'u-
rine à la lapine. (*Thèse, Paris*, 1933).
- [22] ASCHHEIM (S.), PORTES (L.) et M. MAYER
(Paris) P. 33
Les hormones gonadotrophes. Etude critique
de quelques points relatifs à leur rôle dans la

physiologie et la pathologie des fonctions de l'ovaire (*Annales d'Endocrinologie*, t. I, n° 1, mars 1939, p. 42).

- [23] DE MAULDE. P. 40
Thèse, Toulouse, 1937.
- [24] GAUTRELET P. 41
Eléments de technique physiologique (Masson), 1932.
- [25] PRIETO (L. V.), MARTINEZ P. 42
Du diagnostic biologique de la grossesse par les méthodes spécifiques (*Thèse, Paris, 1934*).
- [26] FIESSINGER (N.), OLLIVIER (R.) et HERBAIN (M.) P. 49, 55
Diagnostic biologique. Maloine, 1938.
- [27] CHOSSON (Jean) et DONNET (V.) P. 68
Dosage de l'hormone gravidique en vue du diagnostic des arrêts de grossesse (*Presse Médicale*, n° 44, 2 juin 1934, p. 892).
- [28] LORIN (Marie-Thérèse) P. 50
Les diagnostics biologiques de la grossesse par la méthode de Friedmann (*Thèse Doct. univ. Paris (Pharmacie), 1937*).
- [29] GARNIER (R.) P. 28, 57
Etude sur le diagnostic biologique des anomalies de la gestation (*Thèse, Paris, 1939*).
- [30] BRINDEAU (A.), HINGLAIS (H. et M.) P. 57
Contribution à l'étude quantitative des hormones préhypophysaires à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte. Applications pratiques. Diagnostic de la grossesse normale, de la môle hydactiforme, de la rétention d'œuf mort, etc. (*Presse Médicale*, n° 35, mercredi 3 mai 1933).

- [31] SYNDICAT DES MÉDECINS DE LA SEINE P. 58
Supplément à la *Presse Médicale*, 22 avril 1939.
- [32] BRINDEAU (A.), HINGLAIS (M.) P. 65
C. R. Soc. Biol., 12 novembre 1932, t. III, p. 583.
- [33] BRINDEAU (A.), HINGLAIS (M.) P. 65
C. R. Soc. Biol., t. III, 1932, p. 988.
- [34] WEEMERSCH, BOURG et ROCMANS P. 66
Soc. Belge Obst. et Gyn., 7 janvier 1933.
— *Bruzelles Médical*, 26 mars 1933.
- [35] EVANS, KOTTLE et WONDER P. 76
Cités par SIMONNET (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1937, 108, 287).
- [36] JEANNIN (Cyrille) P. 80
Diagnostic de la grossesse extra-utérine dans les deux premiers mois, avant tout accident (*Journal des Praticiens*, n° 8, 19 fév. 1938, p. 113).
- [37] DEVRAIGNE (L.) et E. AGASSE-LAFONT..... P. 72
Etat actuel du diagnostic biologique de la grossesse (*Le Monde Médical*, n° 872, 1^{er} nov. 1935, p. 953).
- [38] BROUHA (L.), HINGLAIS (H.) et SIMON-
NET (H.). P. 26
Note présentée par M. BAR. L'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris et en particulier de la souris mâle. Son utilisation pour le diagnostic biologique de la grossesse. Remarques pour quelques conclusions à en tirer pour la physiologie gravidique (*Bull. Académie de Médecine*, Séance du 28 janv. 1930, t. CIII, n° 4).

- [39] RIEUNAU (G.). P. 26, 45
Le diagnostic biologique de la grossesse dans
la pratique courante (*Toulouse Médical*, 1^{er} avr.
1934).
- [40] VIGNES P. 86
Cité par GAYET (R.) et BORRIEN (H.). Les
applications cliniques de la recherche et du
dosage des hormones sexuelles dans les hu-
meurs de l'organisme (*Revue Pratique de Bio-
logie appliquée*, 28^e année, n° 3 et n° 4, mars-
avril 1935).
- [41] DUBOURG (G.) et MAHON (R.) P. 78
Importance de l'examen histologique de la
caduque dans le diagnostic de la grossesse ex-
tra-utérine (*Revue Française de Gynécologie*,
34^e année, n° 1, janv. 1939, p. 43).
- [42] FRANQUE (Von) P. 83
Die Früh und Differentialdiagnose und Be-
handlung bei E. U. Schwangerschaft (*Med.
Klin.*, 15 juillet 1932).
- [50] SCHIKELE P. 84
Biologie de la grossesse. Art des Accouche-
ments, t. I, 1927, Vigot, édit.
- [43] HIRCH, HOFFMANN P. 85
Valeur de la R. A. Z. en clinique dans les
G. E. U. (*Klin. Woch.*, 22 octobre 1932).
- [44] BARJAKTAROVIC P. 82
Diagnostic de la G. E. U. par la R. A. Z.
(*Zentralblatt. f. Gynäk.*, 13 mars 1934, p. 742).
- [45] GERBER (Helga) P. 85
La R. A. Z. Son importance pour l'endocri-
nologie. (*Thèse, Paris*, 1933).

- [46] BRUTTL P. 83
Cité par Von FRANQUÉ (*Med. Welt.*, 1931,
n° II).
- [49] BUE, PALLIEZ et GERNEZ P. 87
Réaction biol. de la grossesse au cours d'une
rétention d'œuf mort (*Soc. Gyn. et Obst.*, Lille,
26 octobre 1932, in *Bull.*, 1932, p. 752).
- [47] BRINDEAU et HINGLAIS P. 83
Annales Médecine Légale, 1936, p. 419.
- [48] CHOSSON et DONNET P. 86
Valeur de la réaction de Brouha dans le dia-
gnostic des G. E. U. (*Soc. Chir. de Marseille*,
12 juin 1933, in *Bull.*, 1933, p. 269).



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



